

New streptogramin B derivatives useful as antibacterial agents and synergists for streptogramin A antibacterial agents - e.g. pyrido- or pyrimidino-pristinamycin IE derivatives

Patent Number: FR2775288

Publication date: 1999-08-27

Inventor(s): BACQUE ERIC., PUCHAULT GERARD, RIBEILL YVES, BARRIERE JEAN, CLAUDE., DESMAZEAU PASCAL, DOERFLINGER GILLES., DUTRUC ROSSET GILLES

Applicant(s): RHONE-POULENC RORER SA (FR)

Requested Patent: AU2628399

Application Number: FR19980002316 19980226

Priority Number(s): FR19980002316 19980226

IPC Classification: C07K7/64, A61K38/12

EC Classification: C07K7/06

EC Classification: C07K7/06

Equivalents: BR9908195, CA2321114, EP1056771 (WC9943699), HF20000452, HU0101098, JP2002504560T, NO20004273, PL341624, SK12842000, TR200002461T, WC9943699, ZA9901545

Abstract

Streptogramin B derivatives (I) are new. Streptogramin B derivatives of formula (I) and their salts are new. Y = H or CR³, R¹ = (a) H, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 3- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or NR¹R', or also (b) halomethyl, hydroxymethyl, (1-4C alkoxy)methyl, (1-4C alkylthio)methyl, (1-4C alkylsulfinyl)methyl, (1-4C alkylsulfonylmethyl), (1-4C acyloxy)methyl, benzoyloxymethyl or (CH₂)_nNR¹R' when Y is CR³, or also (c) CHO, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR¹R' when Y is CH, or also (d) XR or NH₂ when Y is H. Ar = phenyl optionally substituted by halogen, OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, NH₂, 1-4C alkylamino or di(1-4C alkylamino), R¹, R' = H or 1-4C alkyl, or NR¹R' is a 3- to 8-membered ring that optionally contains another heteroatom selected from O, S or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, benzyl or Ar, n = 1-4, X = O, S, SO, SO₂ or NH, R² = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, Ar or (CH₂)_nNR¹R', m = 2-4, R³ = H or 1-6C alkyl, R⁴ = H, 1-4C alkyl, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR¹R', Ra = Me or Et, either (1) Rb, Rc = H, and Rd = H, Me or NMe₂ or (2) Rb = H, Rc = H, Cl, Br or 3-6C alkenyl, and Rd = N(Me)R' or (3) Rb = H, Rc = H, Rd = NMe₂ or NMe₂, and Rc = Cl or Br, or (4) Rb = H, Rd = NMe₂, and Rc = 3-6C alkenyl, or (5) Rb, Rc = H, and Rd = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkylamino), 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (6) Rb, Rc = H, and Rd = halogen, NH₂, NEt₂, NMeEt, 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, 1-6C alkyl, phenyl or trihalomethyl, or (7) Rb = H, Rc = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkylamino), 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio or 1-3C alkyl, and Rd = halogen, NH₂, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkylamino), 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (8) Rc = H, Rb, Rd = Me, R¹ = 1-4C alkyl, 2-4C hydroxyalkyl, 2-6C alkenyl, phenyl(2-6C)alkenyl, (3-6C cycloalkyl)methyl, CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CON or CH₂COR_e, Het = 5- or 6-membered (un)saturated heterocycl containing 1-2 heteroatoms selected from S, O or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl, Re = OH, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl.

BEST AVAILABLE COPY

Streptogramin B derivatives (I) are new. Streptogramin B derivatives of formula (I) and their salts are new. Y = H or CR³, R¹ = (a) H, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 3- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or NR¹R', or also (b) halomethyl, hydroxymethyl, (1-4C alkoxy)methyl, (1-4C alkylthio)methyl, (1-4C alkylsulfinyl)methyl, (1-4C alkylsulfonylmethyl), (1-4C acyloxy)methyl, benzoyloxymethyl or (CH₂)_nNR¹R' when Y is CR³, or also (c) CHO, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR¹R' when Y is CH, or also (d) XR or NH₂ when Y is H. Ar = phenyl optionally substituted by halogen, OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, NH₂, 1-4C alkylamino or di(1-4C alkylamino), R¹, R' = H or 1-4C alkyl, or NR¹R' is a 3- to 8-membered ring that optionally contains another heteroatom selected from O, S or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, benzyl or Ar, n = 1-4, X = O, S, SO, SO₂ or NH, R² = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, Ar or (CH₂)_nNR¹R', m = 2-4, R³ = H or 1-6C alkyl, R⁴ = H, 1-4C alkyl, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR¹R', Ra = Me or Et, either (1) Rb, Rc = H, and Rd = H, Me or NMe₂ or (2) Rb = H, Rc = H, Cl, Br or 3-6C alkenyl, and Rd = N(Me)R' or (3) Rb = H, Rc = H, Rd = NMe₂ or NMe₂, and Rc = Cl or Br, or (4) Rb = H, Rd = NMe₂, and Rc = 3-6C alkenyl, or (5) Rb, Rc = H, and Rd = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkylamino), 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (6) Rb, Rc = H, and Rd = halogen, NH₂, NEt₂, NMeEt, 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, 1-6C alkyl, phenyl or trihalomethyl, or (7) Rb = H, Rc = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkylamino), 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio or 1-3C alkyl, and Rd = halogen, NH₂, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkylamino), 1-4C alkoxy, OCF₃, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (8) Rc = H, Rb, Rd = Me, R¹ = 1-4C alkyl, 2-4C hydroxyalkyl, 2-6C alkenyl, phenyl(2-6C)alkenyl, (3-6C cycloalkyl)methyl, CH₂Ar, CH₂Het, CH₂CON or CH₂COR_e, Het = 5- or 6-membered (un)saturated heterocycl containing 1-2 heteroatoms selected from S, O or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl, Re = OH, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 26.02.98.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 27.08.99 Bulletin 99/34.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : RHONE-POULENC RORER SA
Société anonyme — FR.

(72) Inventeur(s) : DESMAZEAU PASCAL, DOERFLINGER GILLES, RIBEILL YVES, BACQUÉ ERIC, BARRIÈRE JEAN CLAUDE, DUTRUC ROSSET GILLES et PUCHAULT GERARD.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITONS QUI LES CONTIENNENT.

(57) Dérivés du groupe B des streptogramines de formule générale (I) dans laquelle : Y est N ou =CR₃, R₁ est H, alcoyle (1 à 8 C), alcényle (2 à 8 C), cycloalcoyle (3 à 8 C), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué ou NR₁R₂, R₁ et R₂ = H ou alcoyle (1 à 3 C), ou forment avec N un hétérocycle de 3 à 8 chaînons,

ou bien lorsque Y est un radical =CR₃, R₁ peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfonyle, méthyle, alcoylsulfonyle, acyloxyméthyle, benzoyloxyméthyle ou -(CH₂)_nNR₁R₂ (n étant 1 à 4 et R₁ et R₂ définis comme ci-dessus), ou bien si R₃ est H, R₁ peut être aussi CHO, -COOH, alkOCO-, ou -CONR₁R₂, R₁ et R₂ définis comme ci-dessus, ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R₁ peut être aussi -XR₁ pour lequel X est O, S, SO ou SO₂, ou un radical NH et R₁ est alcoyle (1 à 8 C), cycloalcoyle (3 à 6 C), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué ou -(CH₂)_nNR₁R₂ n = 2 à 4, ou, si X est NH, R₁ = H.

R₂ est H ou alcoyle (1 à 3 C), R₃ est H ou alcoyle, COOH, alkOCO-, ou -CONR₁R₂, R₁ et R₂ définis comme ci-dessus, ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R₁ peut être aussi -XR₁ pour lequel X est O, S, SO ou SO₂, ou un radical NH et R₁ est alcoyle (1 à 8 C), cycloalcoyle (3 à 6 C), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué ou -(CH₂)_nNR₁R₂ n = 2 à 4, ou, si X est NH, R₁ = H.

Rb est H ou alcoyle (1 à 3 C), Rc est H ou alcoyle, COOH, alkOCO-, ou -CONR₁R₂, R₁ et R₂ définis comme ci-dessus, ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R₁ peut être aussi -XR₁ pour lequel X est O, S, SO ou SO₂, ou un radical NH et R₁ est alcoyle (1 à 8 C), cycloalcoyle (3 à 6 C), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué ou -(CH₂)_nNR₁R₂ n = 2 à 4, ou, si X est NH, R₁ = H.

3) Rb est H, Rd est un radical -NHCH₃ ou -N(CH₃)₂ et Rc est Cl ou Br, ou alcényle (3 à 5 C), (si Rd est -N(CH₃)₂).

4) Rb et Rd sont H et Rc est halogène, ou alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6 C) ou trihalogénométhyle.

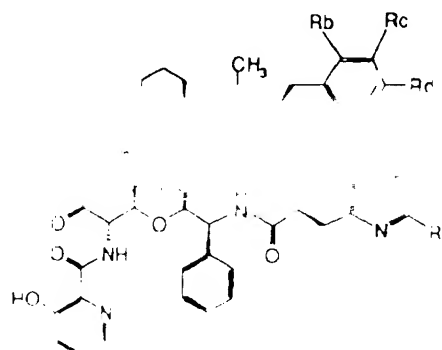
5) Rb et Rd sont H et Rc est halogène, ou alcoylamino ou dialcoylamino,

méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonyle, alcoyle (1 à 6 C), phényle ou trihalogénométhyle.

6) Rb est H et Rc est halogène ou alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3 C), et Rd est halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6 C) ou trihalogénométhyle.

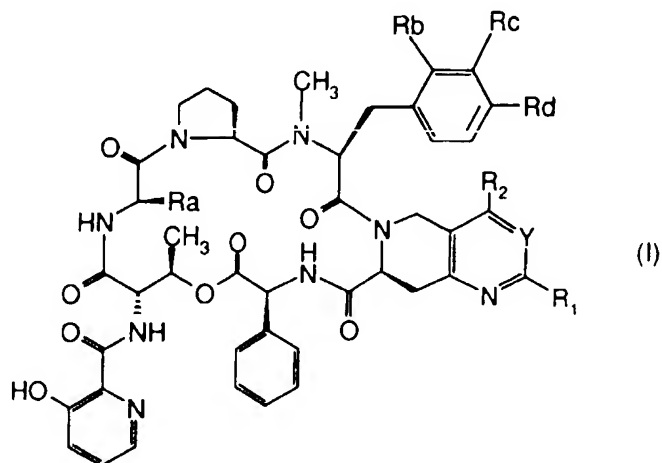
7) Rc est H et Rb et Rd sont CH₃, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

Ces dérivés sont particulièrement intéressants comme agents antimicrobiens, éventuellement associés à au moins un dérivé de streptogramine du groupe A.



DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés du groupe B des streptogramines de formule générale :



5

dans laquelle

Y est un atome d'azote ou un radical $=CR_3$,

R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8
10 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $NR'R''$, R' et R'' identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3
15 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué [par un radical

alcoyle, alcényle, cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé

ou bien lorsque Y est un radical $=CR_3$, R peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, acyloxyméthyle, benzoyloxyméthyle ou $-(CH_2)_nNR'R''$ (n étant un entier de 1 à 4 et R' et R'' étant définis comme ci-dessus), ou bien si R est

- un atome d'hydrogène, R_1 peut être aussi formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, ou -CONR'R'' pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus,
- ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R_1 peut être aussi un radical -XR° pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical -(CH₂)_nNR'R'' pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4, ou bien, si X représente NH, R° peut aussi représenter l'atome d'hydrogène,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),
- R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle ou carbamoyle de structure -CO-NR'R'' dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment,
- 15 Ra est un radical méthyle ou éthyle, et
- Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :
- 1) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
 - 2) Rb est un atome d'hydrogène, Rc est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et Rd est un radical -NMe-R''' pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl(3 à 6C)méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6
- représente un radical cyanométhyle, ou -CH₂CORe pour lequel soit Re est -OR', R' étant hydrogène, alcoyle (1 à 6 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit Re est un radical

alcoylamino, alcoyl méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxy-carbonyle,

- 5 3) Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH_3 ou $\text{-N(CH}_3)_2$ et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si Rd est $\text{-N(CH}_3)_2$],
- 4) Rb et Rd sont des atomes d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle
10 (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle,
- 15 6) Rb est un atome d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et Rd est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 20 7) Rc est un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle,

ainsi que leurs sels, qui présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante, seuls ou associés à un dérivé du groupe A des streptogramines.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, les atomes d'halogène peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode ; les radicaux alcoyle ou acyle sont droits
25 ou ramifiés et, sauf mention spéciale, contiennent 1 à 4 atomes de carbone. Il en est de même pour les radicaux alcoyle qui seront cités ci-après. Les radicaux alcényle peuvent être également en chaîne droite ou ramifiée.

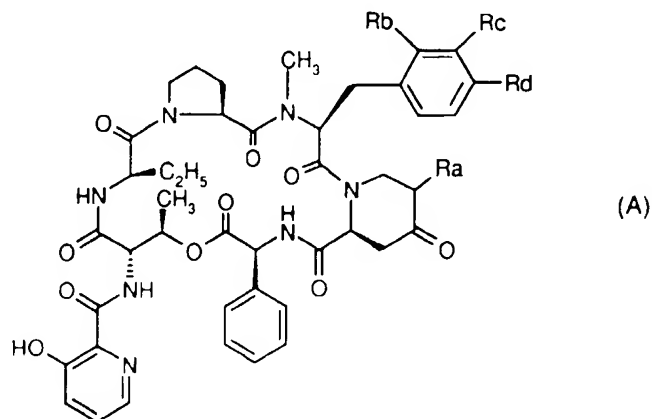
Avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, ce dernier contient 1 ou 2 hétéroatomes
30 et peut être par exemple choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, thiomorpholino, pipérazinyle, méthylpipérazinyle, imidazolidinyle, méthylimidazolidinyle. A titre d'exemple lorsque R ou R' représentent hétérocyclyle, lorsque

- NR'R'' et/ou R''' sont substitués par hétérocyclyle ou lorsque R''' représente hétérocyclylméthyle, le radical hétérocyclyle contient 1 ou 2 hétéroatomes et peut être par exemple choisi parmi pyridyle, pyrimidinyle, thiényle, furyle, imidazolyle, éventuellement substitués ou parmi les hétérocycles cités ci-dessus à titre préférentiel pour -NR'R''.

Parmi les streptogramines connues, la pristinamycine (RP 7293), antibactérien d'origine naturelle produit par *Streptomyces pristinaespiralis* a été isolée pour la première fois en 1955. La pristinamycine commercialisée sous le nom de Pyostacine^R est constituée principalement de pristinamycine IA associée à la pristinamycine IIA.

Un autre antibactérien de la classe des streptogramines : la virginiamycine, a été préparé à partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. La virginiamycine (Staphylomycine^R) est constituée principalement de facteur S associé au facteur M₁.

- Des dérivés hémisynthétiques de streptogramines représentés par la structure :



dans laquelle,

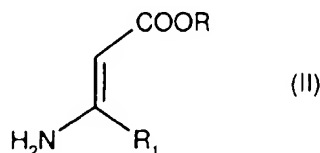
Ra est un radical de structure -CH₂R'a pour lequel R'a est un radical du type hétérocyclylthio pouvant être substitué ou bien représente un radical de structure

substitués, ou un radical du type hétérocyclylamine, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio pouvant être substitués. Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, ou bien

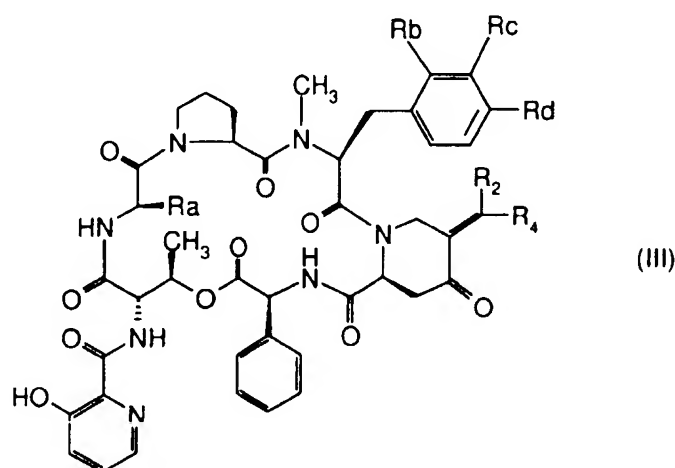
Ra est un atome d'hydrogène et Rb est hydrogène ou méthyle, Rc et Rd sont hydrogène ou divers substituants ont été décrits dans les brevets ou demandes de brevet EP133097, EP248703, EP770132 et EP772630. Associés à une composante hémisynthétique du groupe A des streptogramines, ils manifestent une synergie d'action et sont utilisables comme agents antibactériens soit par voie injectable seulement, soit uniquement par voie orale.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) sont particulièrement intéressants du fait de leur activité puissante à la fois par voie orale et parentérale ce qui leur apporte un avantage indéniable dans le cas notamment de traitements d'infections graves, en milieu hospitalier par voie injectable, suivis d'un traitement ambulatoire par voie orale plus facile à administrer aux patients. Ainsi le praticien ne se trouve plus dans l'obligation de changer le patient de médicament entre la fin du traitement hospitalier et la fin globale du traitement.

Selon l'invention les dérivés de streptogramine pour lesquels Y est un radical $=CR_3$ - et R_3 est autre qu'un radical alcoyle, peuvent être préparés par action d'un énamino ester de formule générale :



dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et R représente le reste d'un ester facilement hydrolysable ou un radical alcoyle, sur le dérivé de 5δ-méthylène pristinamycine correspondant, de formule générale :



dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme précédemment, R₂ est défini comme précédemment et R₄ est un atome d'hydrogène, ou R₂ représente un atome d'hydrogène et R₄ est un atome d'hydrogène ou un radical dialcoylamino, suivie le cas échéant de la transformation de l'ester obtenu en un acide, puis éventuellement de sa décarboxylation, ou de la transformation de l'acide en un radical carbamoyle selon le dérivé de formule générale (I) souhaité, et/ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R₁ est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyl ou -CONR'R'' et/ou suivie éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel lorsqu'ils existent.

On entend par reste d'un ester facilement hydrolysable, par exemple et à titre non limitatif, le reste de l'ester benzylique, méthylique, triméthylsilyléthylique, éthylique, allylique, t.butylique.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un alcool par exemple (méthanol, éthanol notamment), à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

dans lequel R₁ est carboxy, carbamoyle de structure -C(=O)NR'R'' ou un atome d'hydrogène, s'effectuent selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule et plus particulièrement selon les méthodes citées ci-après dans les exemples

Notamment, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de pristinamycine de formule générale (I) pour lequel R_3 est un radical carboxy, on prépare avantageusement l'ester benzylique. L'hydrolyse des esters s'effectue selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, par exemple les méthodes mentionnées par
 5 T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973). A titre d'exemple, le reste de l'ester benzylique peut être hydrolysé par traitement par le 1,4-cyclohexadiène en présence d'hydroxyde de palladium sur charbon, en milieu alcoolique (méthanol, éthanol par exemple), à une
 10 température comprise entre 0 et 60°C.

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de formule générale (I) pour lequel R_3 est -CO-NR'R'', le produit de formule générale (I) obtenu pour lequel R_3 est carboxy est traité selon les méthodes habituelles de transformation des acides en amides, qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine
 15 correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation (carbodiimide par exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone par exemple).

Lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_3 est un atome d'hydrogène, le produit pour lequel R_3 est carboxy est décarboxylé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut opérer selon la méthode décrite par Barton, Tetrahedron, 44(17),
 20 5479-86 (1988), par formation de l'ester de N-hydroxypyridine-2-thione, puis photolyse en présence de tertbutylthiol par exemple.

25 La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_d est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP821697 par traitement par un periodate en milieu acétique suivi d'un traitement en milieu acide aqueux ou d'un traitement par un agent capable de

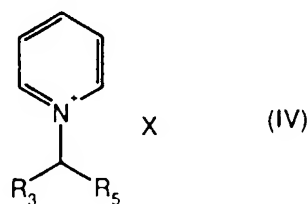
la transformation du radical carboxy primaire en radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoylé de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels Y est un radical $=CR_3$ - et R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, peuvent être préparés par action d'un sel de pyridinium de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme ci-dessus, R_5 est le reste d'une cétone R_1 -CO- pour lequel R_1 est défini comme ci-dessus à l'exception de représenter un radical -NR'R'', ou représente éventuellement un radical hydroxy protégé ou un radical nitrophényle ou bien R_5 représente le radical cyano pour obtenir un dérivé de streptogramine pour lequel R_1 est un radical amino, et X^- est un anion, sur le dérivé de méthylène-5δ pristamycine correspondant, de formule générale (III) dans laquelle R_4 est un atome

du radical nitrophényle pour obtenir un dérivé pour lequel R_1 est un radical aminophényle, ou suivie éventuellement de l'action d'une amine de formule générale HNR'R'' sur le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est halogénométhyle, pour obtenir le dérivé correspondant pour lequel R_1 est un radical

- CH₂NR'R'', ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R₁ est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyl ou -CONR'R'' et/ou éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de
- 5 formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

A titre non limitatif, l'anion X⁻ représente avantageusement un anion halogénure (bromure, chlorure ou iodure par exemple).

- 10 La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel d'ammonium (acétate d'ammonium par exemple), dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple) ou une cétone (acétone par exemple), à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.
- 15 Lorsque le radical R₁ contient un substituant hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical selon les méthodes qui n'altèrent pas le reste de la molécule. La protection et la déprotection du radical hydroxy s'effectue selon les méthodes habituelles. Par exemple la protection est effectuée par un radical acétyle ou par tout autre groupement protecteur d'hydroxy dont la mise en place et l'élimination sont
- 20 mentionnées par exemple par T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

- Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R₁ est aminophényle, il est préférable de préparer le dérivé nitrophényle correspondant, puis d'effectuer la
- 25 réduction du radical nitro du dérivé obtenu. Notamment, on peut opérer par réduction en milieu acide (acide chlorhydrique) en présence de fer.

- Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R₁ est halogénométhyle, on peut obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R₁ est
- 30 halogénométhyle, en opérant en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine, diisopropyléthylamine par exemple) ou d'un excès de l'amine, dans un solvant organique tel qu'un éther (tetrahydrofuranne, dioxanne par exemple) un alcool (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par

exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple) ou le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

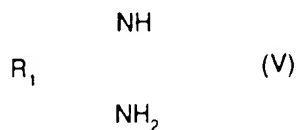
La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_d est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la
 5 demande de brevet EP821697. La transformation du radical R_1 = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut
 10 employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyl s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyl de structure
 15 -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg
 20 -New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels Y est un atome d'azote, peuvent être préparés par action d'un sel d'une amidine ou d'un dérivé de l'isourée ou de l'isothiourée de formule générale :



représenter un radical XR_1 pour lequel X est sulfonyle ou sulfamyle, ou un radical NR'R'' autre qu'amino, sur un dérivé de streptogramine de formule générale (III) pour lequel R_4 est dialcoylamino, puis pour obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est un radical XR_1 pour lequel X est sulfonyle ou

sulfinyle, oxydation du dérivé correspondant pour lequel X est un atome de soufre, puis pour obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est un radical $NR'R''$, substitution du dérivé sulfonyle obtenu par action de l'amine correspondante $HNR'R''$ et/ou éventuellement pour obtenir un dérivé pour lequel R_d est méthylamino, 5 déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R_d est un radical diméthylamino, puis éventuellement transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

La réaction du dérivé de formule générale (V) s'effectue généralement dans un solvant organique comme un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide par 10 exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base comme notamment une amine tertiaire (diisopropyléthylamine, triéthylamine par exemple) ou un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), à une température comprise entre 50 et 100°C. La réaction est avantageusement mise en oeuvre au moyen du chlorhydrate, du sulfate ou de l'hydrogénosulfate du dérivé de 15 formule générale (V).

L'oxydation en dérivé sulfinyle ou sulfonyle s'effectue respectivement par traitement par 1 ou 2 équivalents d'Oxone® en milieu acide (par exemple acide sulfurique 0,1 à 2N, de préférence 0,5 à 1N), à une température comprise entre -60 et 60°C, dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol, éthanol, i-propanol par exemple). Selon le produit 20 préparé, il peut être éventuellement nécessaire de faire suivre l'opération d'oxydation d'un traitement réducteur de N-oxydes par toute méthode connue et spécifique, qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment il est possible d'opérer par chauffage en présence de fer dans l'acide acétique, ou par traitement par le bisulfite de sodium.

L'opération subséquente de substitution par une amine peut être effectuée par action 25 de l'amine correspondante de formule $HNR'R''$, soit en excès, soit en présence d'une base telle que par exemple un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), en opérant à une température comprise entre 20 et 100°C, dans un solvant organique comme un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide

La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_d est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP821697.

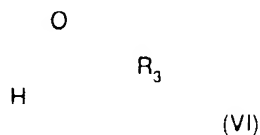
La transformation du radical R_1 = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

5 La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyl s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411,
10 Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

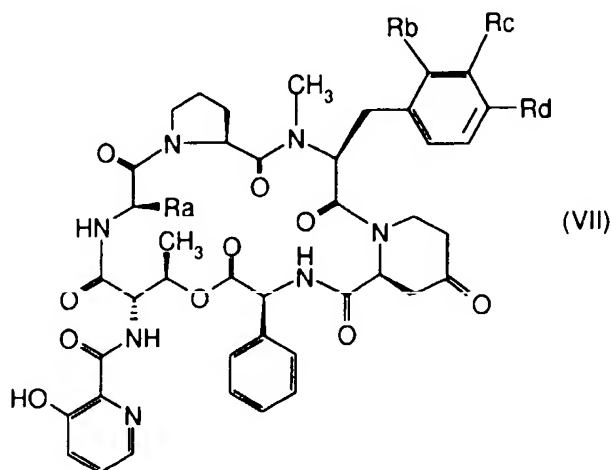
La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyl de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique :
15 M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels Y est un radical =CR₃-, R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle,
20 alcoylsulfonylméthyle, ou -(CH₂)_nNR'R'', ou bien lorsque R₃ est un atome d'hydrogène, pour lesquels R₁ est formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyl, ou -CONR'R'' tels que définis précédemment et R₂ est un atome d'hydrogène, peuvent également être préparés par action de la formyl énamine de formule générale :



dans laquelle R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, ou -(CH₂)_nNR'R'' et R₃ est défini comme

précédemment à l'exception de représenter carboxy, sur un dérivé de streptogramine de formule générale :



- dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme précédemment, suivie le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R₃ est amide ou ester en un dérivé pour lequel R₃ est carboxy et/ou suivie le cas échéant de l'oxydation du dérivé pour lequel R₁ est alcoylthiométhyle en un dérivé pour lequel R₁ est alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle, ou le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R₁ est un radical hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est halogénométhyle, puis le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R₁ est halogénométhyle en un dérivé pour lequel R₁ est -CH₂NR'R'', ou le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R₁ est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxy-carbonyl ou -CONR'R'' et/ou éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

La réaction est mise en oeuvre dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple) à une température comprise entre 20°C et la

température ambiante.

L'oxydation du radical alcoylthiométhyle en un radical alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle s'effectue dans les conditions décrites précédemment, par traitement par "Oxone".

L'obtention d'un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est halogénométhyle à partir d'un dérivé pour lequel R_1 est hydroxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle.

- 5 La réaction d'une amine $HNR'R''$ sur le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est halogénométhyle, s'effectue comme décrit précédemment.

La transformation du radical R_1 = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc.,
10 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyle
15 s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyle de structure $-CO-NR'R''$ s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la
20 molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour
25 lequel R_d est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP821697.

préparés selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans l'étréanédron letters
38(3), 443-6 (1997) et FR2216270.

Le dérivés de méthylène-5 δ pristinaamycine de formule générale (II) pour lesquels R_a est un radical méthyle ou pour lesquels R_a est un radical éthyle mais R_b , R_c et R_d

- n'ont pas simultanément les définitions : « Rb et Rc représentent hydrogène et Rd représente hydrogène ou diméthylamino », peuvent être préparés à partir de la pristinamycine IC, de la virginiamycine S4, de la vernamycine Bδ, de la pristinamycine IB, ou à partir de leurs dérivés ou analogues de formule générale (VII)
- 5 dans laquelle Ra est défini comme ci-dessus et les substituants Rb, Rc et Rd sont soit définis comme dans la formule générale (I) en 1), à l'exception de représenter simultanément Rb = Rc = hydrogène et Rd = hydrogène ou diméthylamino, lorsque Ra est éthyle, soit sont définis comme pour la formule générale (I) en 2) à 7), en opérant par analogie avec les méthodes décrites dans les demandes européennes
- 10 EP133097 ou EP133098 ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

Les sels de pyridinium de formule générale (IV) sont préparés selon ou par analogie avec la méthode décrite par F. Kröhnke, *Synthesis*, (1976) 1-24, ou selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

- 15 Les amidines de formule (V) sont soit commerciales soit préparées selon ou par analogie avec la méthode décrite par S. Patai, *The Chemistry of amidines and Imidates*, Interscience Publication, J. Wiley & Sons, Chap. 7, p. 283 (1975).

Les formyl énamines de formule générale (VI) peuvent être préparés par analogie avec les méthodes décrites dans *J. Chem. Soc., Perkin trans I*, 9, 2103 (1984).

- 20 Les produits de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 1) sont des streptogramines naturelles du groupe B.

- Les composantes naturelles des streptogramines du groupe B leur préparation et leur séparation est effectuée par fermentation et isolement des constituants à partir du
- 25 mûlt de fermentation selon ou par analogie avec la méthode décrite par J. Preud'homme et coll., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, vol. 2, 585 (1968) ou selon *Antibiotics and Chemotherapy*, 5, 632 (1955).

On a également pu constater que les streptogramines du groupe B sont des

composantes naturelles des streptogramines du groupe B.

Naturwissenschaftlichen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen 1979, dans *Antibiotics III*, 521 (1975) et dans *Antibiotics of the virginiamycin family, Inhibitors which contain synergistic components*, C. Cocito,

Microbiological Reviews, 145-98 (1979) sont également décrites des composantes du groupe B des streptogramines..

Alternativement la préparation des composantes naturelles du groupe B peut être effectuée par fermentation spécifique, comme décrit dans la demande de brevet
5 FR 2 689 518.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 3) sont préparés comme décrit dans la demande européenne EP772630.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et
10 Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 4) à 7) sont préparés comme décrit dans la demande européenne EP770132.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb et Rc sont définis comme pour la formule générale (I) en 5) et Rd est alcoylsulfinyle ou alcoylsulfonyle peuvent être préparées par oxydation du produit correspondant pour
15 lequel Rd est alcoylthio.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2) peuvent être préparés à partir de la pristinamycine IB (Ra = éthyle) ou de la vernamycine Bδ (Ra = méthyle) ou d'un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel Ra, Rb, et Rc
20 sont défini comme en 3) et Rd est -NHCH₃, par action d'un dérivé halogéné de formule générale :



dans laquelle R''' est défini comme pour la formule générale (I) en 2) et X est un atome d'iode, de brome ou de chlore, suivie, le cas échéant, de la chloration ou de la
25 bromation du produit obtenu, lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel Rc est un atome de chlore ou de brome, après être partis de la pristinamycine IB ou de la

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un mélange alcool (méthanol, éthanol par exemple) + solvant chloré, un nitrile (acétonitrile par exemple) dans le diméthylsulfoxyde ou dans N

méthylpyrrolidone, à une température comprise entre 20 et 100°C, éventuellement en présence d'iodure de sodium ou d'un bicarbonate alcalin (sodium ou potassium). De préférence on opère sous azote. Il est entendu que lorsque le radical R''' contient un radical amino, il est préférable de protéger ce radical préalablement à la réaction. La protection et la déprotection s'effectuent selon les méthodes indiquées dans les références citées précédemment.

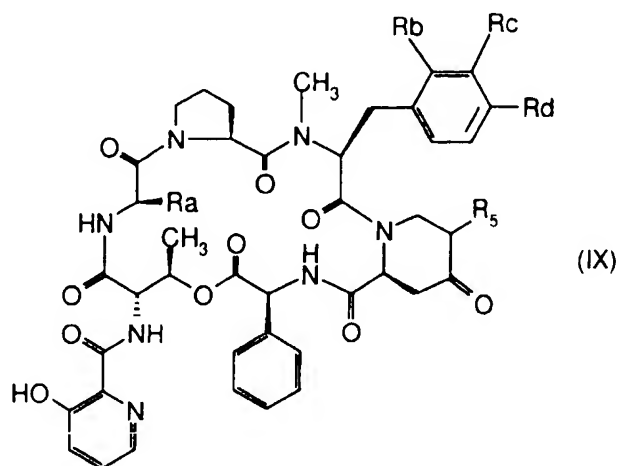
Le cas échéant, l'halogénéation s'effectue avantageusement par un N-halosuccinimide, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), à une température comprise entre 20 et 80°C.

Selon une autre alternative, les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra et Rb sont définis comme pour la formule générale (I), Rc est un atome d'hydrogène et Rd est un radical cyanométhyl méthyl amino ou alcoyloxy-carbonylméthyl méthyl amino, peuvent être également préparés à partir de la pristinamycine IA (Ra = éthyle) ou de la pristinamycine IC (Ra = méthyle), par action d'un dérivé halogéné de formule générale (VIII) dans laquelle R''' représente cyanométhyle ou alcoyloxy-carbonylméthyle.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 70 et 100°C. De préférence on opère sous azote.

Les dérivés de streptogramines de formule générale (III) pour lesquels Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) ou pour lesquels Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) en 2) à 7) ainsi que les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, sont des produits nouveaux.

L'ensemble de ces produits intermédiaires nouveaux peut être représenté par la



dans laquelle Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) ou Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) en 2) à 7) et R₅ représente un radical méthylényle disubstitué de structure $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ R_2 \end{smallmatrix}$ pour lequel R₂ et R₄ sont définis comme précédemment, ou bien dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, et R₅ est un atome d'hydrogène.

Il est entendu que les produits de formule générale (IX) entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) ou (IX) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Certains des dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être transformés à l'état de sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels lorsqu'ils existent entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables,

lumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p-toluènesulfonates, iséthionates, naphthylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés)

Les dérivés portant un substituant carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon

5 l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent

10 être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine,

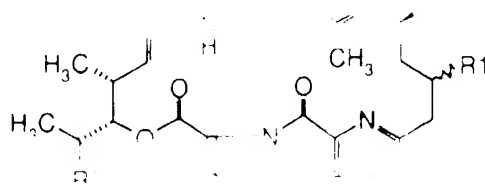
15 dibenzylamine).

Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de streptogramine du groupe A. Ils sont particulièrement intéressants du fait de leur activité seuls ou associés à des composantes du groupe A des streptogramines

20 et surtout du fait de leur activité à la fois par voie orale et parentérale ce qui ouvre la voie à un traitement relai ambulatoire sans modifier la nature du médicament.

Lorsqu'ils sont associés avec une composante ou un dérivé du groupe A des streptogramines, ces derniers peuvent être notamment choisis selon que l'on désire obtenir une forme administrable par voie orale ou parentérale, parmi les composantes

25 naturelles : pristinamycine IIA, pristinamycine IIB, pristinamycine IIC, pristinamycine IID, pristinamycine IIE, pristinamycine IIF, pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse tels que décrits dans les brevets ou demandes de brevet US4590004 et EP191662 ou encore parmi les dérivés d'hémisynthèse de formule générale :



dans laquelle R_1 est un radical $-NR'R''$ pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou $-OR'''$, R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou $-NR_3R_4$, R_3 et R_4 pouvant
 5 représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison $---$ représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi que leurs sels.

10 Il est entendu que les associations des dérivés selon l'invention et des streptogramines du groupe A entrent également dans le cadre de la présente invention.

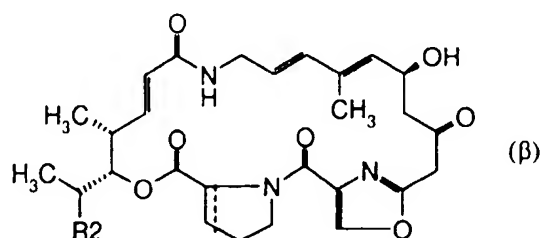
In vitro, associés à la pristinamycine IIB, les produits de formule générale (I), selon l'invention, se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,25 et 16 mg/l sur *Staphylococcus aureus* 209P. In vivo, sur les infections expérimentales de la
 15 souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203, les dérivés de streptogramine de formule générale (I) se sont montrés actifs à des doses comprises entre 15 et 150 mg/kg, par voie orale, associés à la pristinamycine IIB et entre 5 et 150 mg/kg, par voie sous cutanée, associés à la dalfopriline (DC_{50}), [associations 30/70].

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de la
 20 faible toxicité observée dans le modèle de septicémie à *Staphylococcus aureus* IP 8203 chez la souris. L'ensemble des produits, en association 30/70 avec une composante du groupe A, se sont révélés atoxiques à l'exception de quelques uns d'entre eux pour lesquels une faible mortalité a été observée à la dose maximale administrée de 300 mg/kg par voie orale ou sous cutanée, en 2 administrations à 5
 25 heures d'intervalle.

Certains des produits intermédiaires définis par la formule générale (IX) présentent également des propriétés antibactériennes, notamment le sous groupe des dérivés de

associés à la pristinamycine IIB (associations 30/70) à des doses comprises entre 15 et 150 mg/kg.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (II) sont préparés à partir des composantes de la pristinamycine naturelle de formule générale



dans laquelle R_2 est défini comme pour la formule générale (α), par action d'une amine de formule générale :



- 5 dans laquelle R'' est défini comme pour la formule générale (α), suivie de l'action d'un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue, puis, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (α) pour lequel R' est un radical méthyle, suivie d'une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde in situ et de la réduction de
- 10 l'énamine intermédiaire.

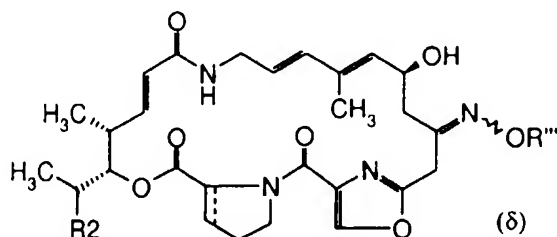
L'action de l'amine s'effectue dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), la pyridine, à une température comprise entre 0 et 30°C, et éventuellement en présence d'un agent de

15 deshydratation comme par exemple le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium ou des tamis moléculaires. De préférence on opère sous atmosphère inerte (argon par exemple). Il est également possible de faire réagir le sel de l'amine.

De préférence, pour préparer des dérivés pour lesquels la liaison --- représente une liaison double, la réaction est effectuée dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'un acide, tel qu'un acide organique (acide acétique par exemple); dans ce cas l'addition d'un agent de deshydratation n'est pas

20 nécessaire.

Lorsque l'on prépare un dérivé de la streptogramine de formule générale (α) pour



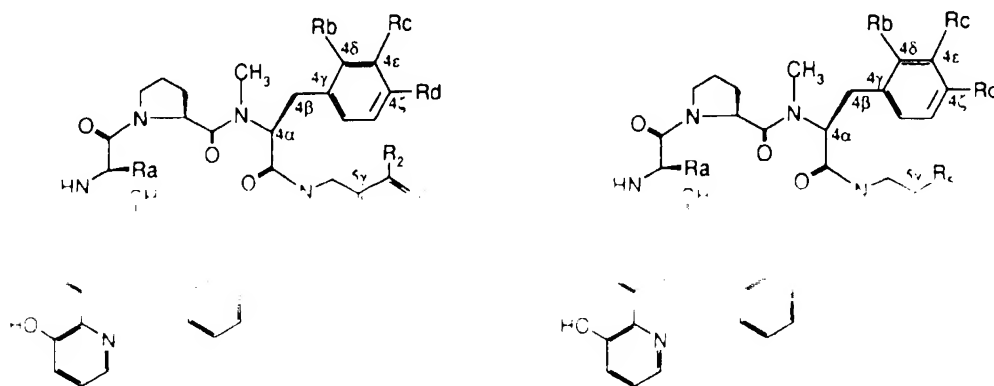
dans laquelle R_2 et R''' sont définis comme pour la formule générale (α), puis de réduire ce produit en un dérivé de formule générale (α) pour lequel R' est un atome d'hydrogène, et éventuellement le mettre en oeuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

La réduction s'effectue par action d'un agent réducteur, par exemple un borohydrure alcalin (cyanoborohydrure ou triacétoxyborohydrure de sodium par exemple) en présence d'un acide organique (acide acétique par exemple) dans un solvant organique tel que cité ci-dessus pour la réaction d'amination. Le cas échéant, l'opération subséquente d'amination réductrice, destinée à obtenir l'amine disubstituée, s'effectue dans des conditions analogues.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Dans ce qui suit, les exemples A à AF illustrent la préparation des produits intermédiaires, notamment de produits de formule générale (IX). Les exemples 1 à 33 illustrent les dérivés de streptogramine de formule générale (I) selon l'invention.

Dans les exemples qui suivent, les spectres de RMN ont été étudiés dans le deutérochloroforme, la nomenclature utilisée est celle de J.O. Anteunis et coll., Eur. Biochem., 58, 259 (1975) et notamment :



Les chromatographies sur colonne sont réalisées, sauf exception mentionnée, sous pression atmosphérique en utilisant une silice 0,063-0,02 mm. Dans quelques cas précisés, les purifications sont faites par chromatographie-flash en utilisant une silice de 0,04-0,063 mm, ou par chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur silice greffée C₈ ou C₁₈.

PREPARATION DES DERIVES DE FORMULE GENERALE (I)

Exemple 1

Dans un tricol contenant 20 cm³ de méthanol, on introduit 2 g de 5δ-méthylène-pristinamycine I_A et 0,26 g (2,3 mmole) de 3-amino crotonate de méthyle. Le mélange est porté 6 heures au reflux puis on rajoute 0,1 g de 3-amino crotonate de méthyle supplémentaire et le reflux est poursuivi 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,4 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 30 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner un solide qui est concrété dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole, filtré puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi 0,96 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,50 (dd, J = 16,5 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ et au CH₂ en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,77 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,94 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,11 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,90 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 3,95 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,61 (dd, J = 7 et 4,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,14 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,40 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,46 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre

CH en 4α) ; 5,86 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H aromatique en 4δ) ; 6,05 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H aromatique en 4δ) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,45 (mt, 2H : l'H₄ et l'H₅) ; 7,89 (s, 1H : H aromatique en

γ de l'N) ; 7,95 (s large, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Exemple 2

Dans un tricol contenant 200 cm³ d'éthanol, on introduit 20,8 g de 5 δ -méthylène-
 5 pristinamycine I_A, 3,94 g de chlorhydrate de 3,3-diaminoacrylate d'éthyle et 3,3 cm³
 de triéthylamine. Le mélange est porté 3 heures au reflux. Après refroidissement, le
 précipité formé est filtré, repris dans 100 cm³ d'eau et le pH ajusté à 8 par une
 solution de bicarbonate de sodium puis le produit est extrait par 2 fois 100 cm³
 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de
 10 magnésium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour
 donner 22 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 500 g de silice
 [éluant : dichlorométhane/méthanol 97,5/2,5 en volumes] pour donner un solide qui
 est dissous dans 20 cm³ de dichlorométhane puis précipité par addition de 60 cm³
 d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite
 15 (90 Pa) on obtient 1,35 g de 3''-éthoxycarbonyl-2''-amino-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ]
 pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en
 2 γ) ; de 1,15 à 1,30 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en
 5 β) ; 1,26 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,35 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,53
 20 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,61 et 1,70 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2 β) ; 2,00
 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; de 2,75 à 2,95 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ;
 2,84 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,90 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,10 à
 3,25 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH₃) ;
 3,45 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,74 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ;
 25 4,30 (mt, 2H : COOCH₂ de l'éthyle) ; 4,55 (dd, J = 8 et 5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,77
 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,86 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,12 (dd, J = 11 et 5
 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,28 (2 d, respectivement J = 6 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH
 en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,83 (dq, J = 7

et 1,5 Hz, 1H : CH en 6 β) ; 6,00 (dd, J = 10 et 5 Hz, 1H : CH en 6 γ) ; 6,26 (d, J = 10 Hz,
 1H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,25 (mt, les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,40 (mt,
 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,78 (s, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,89 (d large, J = 4 Hz,
 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH
 en 6) ; 11,64 (mt, 1H : OH).

Le chlorhydrate de 3,3-diaminoacrylate d'éthyle peut être préparé selon H. Meyer et coll., Liebigs Ann. Chem., 1895-1908 (1977).

Exemple 3

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 50 cm³ de méthanol, de 3 g de 5δ-méthylène pristinamycine I_A et de 0,65 g de 3-amino crotonate de benzyle et chauffage à reflux 36 heures, on obtient après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante et ajout de 50 cm³ d'eau distillée un précipité qui est filtré sur verre fritté puis lavé successivement par 50 cm³ d'eau distillée et 25 cm³ d'éther diisopropylique. Le solide obtenu est dissous à chaud dans 25 cm³ de méthanol et après refroidissement les cristaux formés sont filtrés, lavés par 10 cm³ de méthanol, séchés à 40°C (90 Pa) pour donner 1,2 g de 3''-benzyloxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 250°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,10 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,50 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,78 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,90 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,15 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,37 (s, 2H : COOCH₂Ar) ; 5,40 (d, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,50 (mt : les 12H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au 1' H₄ - au 1' H₅ et aux H aromatiques du benzyloxycarbonyl) ; 7,92 (s, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,95

Dans un tricol contenant 50 cm³ de méthanol, on introduit sous courant d'azote 1,95 g de 3''-benzyloxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE puis 0,6 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon et 5 cm³ de 1,4-cyclohexadiène

Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 minutes puis refroidi à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur papier filtre Whatman et le filtrat concentré à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) de façon à obtenir un volume final de 5 cm³. On ajoute alors 100 cm³ d'éther diisopropylique et le précipité formé est filtré, lavé par
 5 25 cm³ d'éther diisopropylique puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,95 g de 3''-carboxy-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 234°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, J = 7
 10 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,39 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,71 et 1,80 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2 β) ; 2,05 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3 β) ; 2,67 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,78 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,92 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,05 (d très large, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH₂
 15 en 3 δ) ; 3,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 4,01 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (mt, 1H : CH en 3 α) ; 4,88 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,94 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,12 (mt, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (mf, 1H : CH en 5 α) ; 5,43 (d, J = 17Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,85
 20 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,13 (d large, 1H : CONH en 2) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 7H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 7,79 (s large, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,92 (s large, 1H : 1' H₆) ; 8,34 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,61 (s, 1H : OH).

Le 3-aminocrotonate de benzyle peut être préparé comme décrit par J. Daxoll,
 25 J. Chem. Soc., 3802-3808 (1953).

Exemple 4

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 150 cm³ de méthanol, de 20 g de

3-aminocrotonate de benzyle, de 20 g de 2-méthoxy-5-méthylpyridine et de 20 g de 2-méthoxy-5-méthylpyridine, on obtient 13,4 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE.

Chromatographies successives sur respectivement 50 g et 200 g de silice [étant dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes], pour donner après séchage à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), 13,4 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ]

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,32 (s, 9H : $\text{ArC}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; 1,66 et 1,75 (2 mts : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,98 (dd, $J = 16$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ; 2,02 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,86 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,01 (dd, $J = 14$ et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; de 3,10 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du CH_2 en 4β - l'autre H du CH_2 en 5β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,18 (s, 3H : NCH_3) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,94 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; de 5,35 à 5,50 (mt, 3H : CH en 4α - l'autre H du CH_2 en 5ϵ et CH en 5α) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,43 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,75 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,12 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,45 (mt : les 8H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en γ de l'N - au l' H_4 et au l' H_5) ; 7,87 (mt, 1H : l' H_6) ; 8,49 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,70 (s, 1H : OH).

Le bromure de 3,3-diméthyl 2-oxo 1-butyl pyridinium peut être préparé comme décrit par F. Kroencke, Chem. Ber., 69, 921-923 (1936).

20 Exemple 6

Dans un tricol contenant 2 litres d'acétone, on introduit 404 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A , 78,8 g de chlorure de 1-acétonyl pyridinium puis 354 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 1 heure au reflux puis concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute alors 10 litres d'eau distillée puis le mélange est
25 extrait par 500 cm³ de dichlorométhane puis par 3 litres d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont décantées, rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 205 g d'un solide orangé qui est purifié par chromatographie sur 1 kg de silice (éluant :

methanol. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 23,3 g d'un produit qui est le 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 253°C

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,94 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,69 (dd, $J = 16$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ;
 5 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,48 (s, 3H : ArCH_3) ; 2,86 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,98 (dd, $J = 13,5$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,15 (d, $J = 16$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ;
 10 3,92 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,23 (dd, $J = 10$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (respectivement d et d large, $J = 17$ Hz et $J = 5,5$ Hz, 1H chacun : l'autre H du CH_2 en 5ϵ et CH en 5α) ; 5,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,90 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,61 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,34 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,41 (AB limite, 2H : l' H_4 et l' H_5) ; 7,92 (mt, 1H : l' H_6) ; 8,44 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le chlorure de 1-acétonylpyridinium peut être préparé selon H. Dreser, Arch. Pharm.,
 20 232, 183 (1894).

Exemple 7

En opérant comme à l'exemple 6 mais à partir de 50 g de 5 δ -méthylène
 pristinamycine I_A dans 1 litre d'acétone, de 13,7 g de bromure de 1-(2-oxo-butyl)
 pyridinium, de 44 g d'acétate d'ammonium et chauffage 1 heure au reflux puis ajout
 25 de 2,6 g de bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium et une heure de reflux
 supplémentaire on obtient après purification par chromatographie sur 200 g de silice
 (éluant: dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes), 19,5 g d'un produit qui peut être
 purifié par cristallisation de la manière suivante. 8 g de ce solide sont dissous à chaud

est recristallisé dans des conditions analogues. Après filtration et séchage à 40 °C sous
 pression réduite (90 Pa) on obtient 1,7 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ]
 pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 263°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 1,28 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,53 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,76 (dd, $J = 16$ et $5,5$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ; 2,00 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,72 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H : ArCH_2 de l'éthyle) ; 2,82 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,94 (dd, $J = 13,5$ et $5,5$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 3H : l'autre H du CH_2 en 4β - l'autre H du CH_2 en 5β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,18 (s, 3H : NCH_3) ; 3,46 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,90 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,57 (dd, $J = 8$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,75 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,84 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,21 (dd, $J = 9$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,38 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,39 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,85 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 6,93 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,33 (mt, 2H : l' H_4 et l' H_5) ; 7,85 (mt, 1H : l' H_6) ; 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium peut être préparé par analogie avec l'iodure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium comme décrit par R.P. Soni, J. P. Saxena, J. Indian Chem. Soc., 58, 885-887 (1981).

Dans un tricol contenant 150 cm³ d'éthanol on introduit 15 g de 1-bromo-2-butanone et 40 cm³ de pyridine et le mélange est chauffé 2 heures au reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans 100 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration, lavage par 2 fois 70 cm³ d'éther diéthylique, le précipité est séché pour donner 22 g d'un solide jaune fondant à 181°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ en ppm) : 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,70 (q, $J = 7$ Hz, 2H : COCH_2 de l'éthyle) ; 5,83 (s, 2H : NCH_2CO) ; 8,25 (d, $J = 8$ et 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,60 (d, $J = 8$ et 5 Hz, 2H : H aromatiques en γ de la pyridine) ; 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

aromatiques en α de la pyridine

Exemple 8

- En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 9,8 g de 5 δ -méthylène pristinamycine 1_A dans 500 cm³ de méthanol, de 2,7 g de bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium, de 8,6 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 150 g de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes), 1,1 g de produit qui peut être recristallisé dans 11 cm³ de méthanol bouillant. Après refroidissement les cristaux obtenus sont filtrés puis rincés par 5 cm³ de méthanol pour donner 0,47 g de 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine 1E sous forme de cristaux blancs fondant à 198°C.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,80 à 1,00 (mt, 4H : les 2 CH₂ du cyclopropyle) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,68 (dd, J = 16 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,96 (mt, 1H : ArCH du cyclopropyle) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,10 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,90 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,23 (dd, J = 10 et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,36 (d large, J = 6,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,38 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; de 6,75 à 6,90 (mt, 3H : H aromatiques en 4 δ et H aromatique en β de l'N) ; 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,40 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,91 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).
- 20
- 25

Le bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium peut être préparé de la

dans un ballon contenant 40 cm³ de méthanol on introduit 1,7 g de 1-bromométhylcyclopropylcétone et 5,8 cm³ de pyridine puis le mélange est chauffé 2 heures à reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans deux fois 30 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration, lavage et

l'éther diéthylique, le précipité est séché sous pression réduite (90 Pa) pour donner 3,4 g de bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium sous forme d'un solide crème fondant à 160°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,08 et 1,16 (2 mts, 2H chacun : les 2 CH_2 du cyclopropane) ; 2,34 (mt, 1H : COCH du cyclopropane) ; 6,06 (s, 2H : NCH_2CO) ; 8,24 (dd, $J = 8$ et 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,70 (t, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatique en γ de la pyridine) ; 8,96 (d, $J = 5$ Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine).

La bromométhylcyclopropylcétone peut être préparée selon V.K. Jinaraj et coll., Ind. J. Chem., Sect. B, 22, 841-45 (1983).

Exemple 9

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A dans 300 cm³ de méthanol, de 2,2 g de bromure de 1-cyanométhyl pyridinium, de 8,5 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 70 g de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10 en volumes) un produit qui est repurifié 3 fois par la même méthode en changeant la nature de l'éluant (dichlorométhane/méthanol 95/5, puis dichlorométhane/méthanol 97/3 puis dichlorométhane/méthanol 95/5) pour donner 0,16 g de 2''-amino-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,28 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; de 1,45 à 1,80 (mt, les 4H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3 γ - à 1H du CH_2 en 5 β et au CH_2 en 2 β) ; 2,01 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 5 β et 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,89 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH_3) ; 3,45 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,80 (d, $J = 17$ Hz, 1H :

$J = 10$ et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,27 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,32 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,86 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique β de l'N) ; 6,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 α) ; 6,84 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2)

5 Example 10

25 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,63 (dd, $J = 16$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,85 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,95 (dd, $J = 13$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,12 (d, $J = 16$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,93 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2

1. The first group of variables includes the following:

δ 10,2 et 9,5 Hz, 1H : CH en 3a); 8,40 (d large, $J = 6$ Hz, 1H : H en 5a); 8,46 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5a); 5,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6a); 5,87 (q large, $J = 7$ Hz : 1H : CH en 1b); 6,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4a); 6,55 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2); 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4a); 7,21

(d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,42 (mt, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,89 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

- 5 Le chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 800 cm³ d'éther diéthylique on introduit 66,9 g de chlorure de 1,3-dichloroacétone. On ajoute goutte à goutte 28 cm³ de pyridine et on laisse sous agitation la nuit. Le précipité obtenu est filtré, lavé par 2 fois 100 cm³ d'éther diéthylique, puis séché à 40°C sous 90 Pa pour donner 29,2 g de chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium, sous forme de solide crème fondant à 92°C et utilisé tel quel.

Exemple 11

En opérant comme à l'exemple 6, mais en partant de 36,5 g de 5 δ -méthylène
15 pristinamycine I_A dans 350 cm³ de méthanol, de 9,6 g de chlorure de 1-(3-acétoxy-2-oxo-propyl) pyridinium, de 32,2 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient un solide qui est chromatographié sur 350 g de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 puis 99/1 puis 98/2 puis 96/4 en volumes) pour donner 1,3 g d'un solide jaune. Celui-ci est purifié par CLHP sur silice Cg
20 10 μ m (éluant : eau/acétonitrile 70/30 en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa) et le pH de la phase aqueuse ajustée à 7 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 200 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de
25 magnésium, filtrées et concentrées, à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,5 g de 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,50 (dd, $J = 16$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH₂ en 2 β et l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,82 (s, 6H : 3' N(CH₃)₃) ; 2,93 (dd, $J = 12$ et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,11 (dd, $J = 6$ Hz

i

i

i

i

i

Le bromure de 1-phénacyl pyridinium peut être préparé selon F. Kroencke and H. Timmler, Chem. Ber., 69, 614 (1936).

Exemple 13

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 29,6 g de 5 δ -méthylène
 5 pristinamycine I_A dans 200 cm³ de méthanol, de 10,9 g de bromure de 1-(4-nitrophénacyl) pyridinium et de 26 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 500 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris dans
 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C sous
 10 pression réduite (90 Pa) on obtient 16 g de 2''-(4-nitrophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide orange fondant à 345°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,55 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en
 15 3 γ - à 1H du CH₂ en 5 β et au CH₂ en 2 β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,68 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β - l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,61 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,99 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,64 (dd, J = 7 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en
 20 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,17 (dd, J = 11,5 et 5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,44 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,53 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,32 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; de 7,45 à 7,55 (mt, 2H : l' H₄ et l' H₅) ; 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,90 (d large, J = 4 Hz, 1H : l' H₆) ; 8,20 et 8,31 (2 d, J = 8,5 Hz, 2H chacun : respectivement les H aromatiques en méta du NO₂ et les H aromatiques en ortho du NO₂) ; 8,42 (d,

Dans un tricol contenant 90 cm³ d'éthanol et 20 cm³ d'eau distillée, on introduit 9,1 g de 2''-(4-nitrophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE puis 50 g de fer en poudre et 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et on porte au reflux 30 minutes. L'insoluble

est éliminé par filtration, lavé par 60 cm³ d'éthanol puis le filtrat est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris dans 300 cm³ d'eau, le pH amené à 8 par addition de bicarbonate de sodium et la phase aqueuse extraite par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec sous pression réduite on obtient 11,5 g d'un solide marron qui est purifié par chromatographie sur 120 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. Le solide obtenu est concrété dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 1,5 g de 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE d'un solide jaune fondant à 226°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ - à 1H du CH₂ en 5β et au CH₂ en 2β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,73 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5β - l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,80 (mf, 2H : NH₂) ; 3,97 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,63 (mt, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,21 (dd, J = 10 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (mt, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,74 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du NH₂) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,50 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au 1' H₄ - au 1' H₅ - à l'H aromatique en γ de l'N et à l'H aromatique en β de l'N) ; 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du NH₂) ; 7,98 (mf, 1H : 1' H₆) ; 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 14

diethylaminophenacyl) pyridinium et de 9 g d'acetate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 150 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C

sous pression réduite (90 Pa) on obtient 2,4 g de 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,22 (t, $J = 7$ Hz, 6H : les 2 CH_3 du diéthylamino) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à 1H du CH_2 en 5 β et au CH_2 en 2 β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,75 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,98 (dd, $J = 13$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH_2 en 5 β - l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,42 (mt, 4H : les 2 NCH_2 du diéthylamino) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,97 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,62 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,24 (dd, $J = 10$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,43 (2 d, respectivement $J = 6$ Hz et $J = 17$ Hz, 2H : CH en 5 α et l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,89 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,34 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,60 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,72 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du diéthylamino) ; 6,87 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α et à l'H aromatique en γ de l'N) ; de 7,40 à 7,50 (mt, 3H : 1' H_4 - 1' H_5 et H aromatique en β de l'N) ; 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du diéthylamino) ; 7,98 (mt, 1H : 1' H_6) ; 8,44 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(4-diéthylaminophénacyl) pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

25 Dans un tricol contenant 200 cm³ de tétrahydrofurane on introduit 10 g de bromure de 4-diéthylaminophénacyl puis on ajoute goutte à goutte 15 cm³ de pyridine. L'agitation est poursuivie 90 heures puis le précipité formé est filtré puis lavé par 60 cm³ d'éther diéthylique. Après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, δ en ppm) : 1,18 (t, $J = 7$ Hz, 6H : les 2 CH_3 du diéthylamino) ; 3,50 (q, $J = 7$ Hz, 4H : les 2 NCH_2 du diéthylamino) ; 6,39 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du

diéthylamino) ; 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du diéthylamino) ; 8,28 (dd, $J = 8$ et 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,74 (t, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatique en γ de la pyridine) ; 9,02 (d, $J = 5$ Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine).

5 Exemple 15

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 5 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A dans 75 cm³ de méthanol, de 2,05 g de bromhydrate de bromure de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium et de 4,3 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient un solide qui est purifié par CLHP préparative sur 400 g de silice Kromasil[®] C₈ 10 μ m [éluant : eau/acétonitrile 70/30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Après concentration des fractions pour éliminer l'acétonitrile, la phase aqueuse est neutralisée à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. Le précipité obtenu lors de la neutralisation est filtré, repris par 25 cm³ de dichlorométhane sec puis la phase organique séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui est repris dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) on obtient 0,94 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide beige 1,38 g fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93(t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,66 (dd, $J = 16$ et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,65 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, $J = 13$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 4,00 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,64 (dd, $J = 8$ et 6,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,91 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,19 (dd, $J = 12$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,44 (d large, $J = 5$ Hz, 1H :

H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : ONH en 2 ϵ) ; 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 α et au H ϵ de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H et 2' H) ; 7,78 (t dedouble, $J = 8$ et 1,5 Hz, 2H : H de la pyridine) ; 8,02 (d large

Le bromhydrate de bromure de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être
5 préparé par analogie avec F. Kröhnke et coll., Synthesis, 1-24 (1976) :

Le bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine peut être préparé comme décrit par J.L. Garcia Ruano et coll., *Tetrahedron*, 43, 4407-4416 (1987).

15 Dans un tricol contenant 75 cm³ de méthanol on introduit 5 g de 5δ-méthylène
pristinamycine I_A, 2,1 g de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(3-pyridyl)éthyl] pyridinium
et 4,4 d'acétate d'ammonium. Après 1 heure de reflux le mélange réactionnel est
concentré de moitié puis jeté sur 200 cm³ d'eau distillée. Le précipité orange appar
est filtré pour donner 3,5 g d'un solide qui est purifié par chromatographie sur 50 g de
20 silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3]. Après concentration des fractions on
obtient 1 g d'un solide jaune qui est cristallisé dans 30 cm³ de méthanol. On obtient
après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 0,4 g de 2''-(3-
pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc fondant à
265°C.

25 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,31 (d, $J = 7$

CH₂ en 3 β) : 2,68 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 13 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 α) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 α) ; 3,98 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH en 5 α) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : 1H en 3 α) ; 4,80 (m,

1H : CH en 2 α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,17 (dd, J = 12 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,43 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,30 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 α - au H₅ de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H₅ et 1' H₄) ; 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,00 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,31 (dt, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H₄ de la pyridine) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (dd, J = 5 et 1,5 Hz, 1H : H₆ de la pyridine) ; 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 9,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H₂ de la pyridine) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(3-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé selon F. Kröhnke, Synthesis, 1-24 (1976).

Exemple 17

15 Dans un tricol contenant 30 cm³ de dichlorométhane, on introduit 2 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE 0,17 cm³ d'éthylèneglycol, 2,2 cm³ d'acide acétique et 0,44 g de périodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante puis lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'eau et 20 10 cm³ d'acide sulfurique 0,5N et agité 5 minutes. L'insoluble est éliminé par filtration et la phase aqueuse extraite par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ajustée à pH 8 environ avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extraite par 3 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases 25 chlorométhyléniques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,7 g de meringue beige qui est purifiée par chromatographie sur 50 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes]. On obtient ainsi après séchage à 40°C sous 90 Pa, 0,4 g de

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1') ; 1,59 (mt, 1H : l'autre

H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,81 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,72 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2H : ArCH₂ de l'éthyle) ; 2,97 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,67 (mf, 1H : ArNH) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,26 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (respectivement d large et d, J = 5,5 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,24 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : l' H₄ et l' H₅) ; 7,92 (mt, 1H : l' H₆) ; 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Exemple 18

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_B dans 150 cm³ de méthanol, de 4,1 g de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium et 8,7 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient 7,5 g d'un solide qui est purifié par CLHP préparative sur 400 g de silice Kromasil[®] C₈ 10 μ m [éluant : eau-acétonitrile 70-30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Après concentration des fractions pour éliminer l'acétonitrile, la phase aqueuse est neutralisée à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. Le précipité obtenu lors de la neutralisation est filtré, repris par 50 cm³ de dichlorométhane sec puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui est repris dans 50 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 1,12 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ]

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 1,60 à 1,85 (mt, 2H : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,81 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,72 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2H : ArCH₂ de l'éthyle) ; 2,97 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,67 (mf, 1H : ArNH) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,26 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (respectivement d large et d, J = 5,5 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,24 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : l' H₄ et l' H₅) ; 7,92 (mt, 1H : l' H₆) ; 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

- CH₂ en 2β) ; 1,70 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,53 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,94 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,29 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,99 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,16 (dd, J = 10,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,43 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,15 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,81 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6α et au H₅ de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H₅ et 1' H₄) ; 7,78 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H₄ de la pyridine) ; 8,01 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,20 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H : H₃ de la pyridine) ; 8,46 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,70 (d large, J = 4 Hz, 1H : H₆ de la pyridine) ; 11,68 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé selon Kröhnke et coll., *Synthesis*, 1-24 (1976).

20 **Exemple 19**

- Dans un tricol contenant 60 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 15 g de 2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE, 1,25 cm³ d'éthylèneglycol, 16,4 cm³ d'acide acétique et 3,33 g de periodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 10 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acide sulfurique 0,5 N puis lavé par 5 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, ajustée à pH 7-8 par 200 cm³ d'une solution saturée de

pour donner 32 g d'un solide qui est chromatographie sur 1 kg de silice [eluant : gradient dichlorométhane/méthanol 99/1 à 97,5/2,5]. Après concentration à sec des fractions puis cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) 4,1 g de 2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE.

méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 244°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt, 2H : CH_2 en 2 β) ; 1,73 (dd, $J = 16$ et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,49 (s, 3H : ArCH_3) ; 2,69 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,95 (dd, $J = 13,5$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,16 (d, $J = 16$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 3,22 (s, 3H : NCH_3) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,68 (mf, 1H : ArNH) ; 3,91 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (dd, $J = 10$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,21 (dd, $J = 10$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,41 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (dq, $J = 7$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,23 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,81 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l' N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,33 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en γ de l' N) ; 7,40 (AB limite, 2H : l' H_4 et l' H_5) ; 7,91 (mt, 1H : l' H_6) ; 8,44 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 20

Dans un tricol contenant 30 cm 3 de tétrahydrofurane, on ajoute successivement 1,7 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE et 0,6 cm 3 de morpholine puis on porte le mélange au reflux. Après 18 heures, on ajoute 0,3 cm 3 de morpholine supplémentaire et 0,3 cm 3 de triéthylamine puis on poursuit le reflux 6 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu obtenu est repris par 2 fois 50 cm 3 d'eau puis la phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm 3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont

en gradient dichlorométhane méthanol de 98 : 2 à 97 : 3 en volumes, pour donner 0,5 g d'un solide qui est concrété en mélange avec 0,26 g du même produit provenant d'un autre essai, dans 60 cm 3 d'un mélange éther-éther de pétrole (20/80 en volumes). Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,7 g de

2''-(N-morpholinométhyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 189°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3 γ et à 1H du CH_2 en 2 β) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 2 β) ; 1,87 (dd, $J = 16$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,50 (mt, 4H : les 2 NCH_2 de la morpholine) ; 2,87 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,98 (dd, $J = 13,5$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; de 3,10 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH_2 en 5 β - l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,59 (s, 2H : ArCH_2N) ; 3,74 (mt, 4H : les 2 OCH_2 de la morpholine) ; 3,94 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, $J = 8$ et 5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,29 (dd, $J = 9$ et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,45 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H_5 et au 1' H_4) ; 7,84 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,43 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE peut être obtenu comme décrit à l'exemple 10.

Exemple 21

25 En opérant comme à l'exemple 20 mais à partir de 50 cm³ de tétrahydrofurane, de 3,2 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE et de 1,1 cm³ de N-méthylpipérazine, on obtient après 2 heures de reflux 2,3 g d'un solide qui est

100 % de 2''-(N-méthylpipérazinyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine II.

mp 221°C (décoloré).

2''-(N-méthylpipérazinyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine II sous forme d'un solide jaune fondant à 221°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,29 (s, 3H : CH_3 en 1 γ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3 γ et à 1H du CH_2 en 2 β) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 2 β) ; 1,87 (dd, $J = 16$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,50 (mt, 4H : les 2 NCH_2 de la morpholine) ; 2,87 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,98 (dd, $J = 13,5$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; de 3,10 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH_2 en 5 β - l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,59 (s, 2H : ArCH_2N) ; 3,74 (mt, 4H : les 2 OCH_2 de la morpholine) ; 3,94 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, $J = 8$ et 5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,29 (dd, $J = 9$ et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,45 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H_5 et au 1' H_4) ; 7,84 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,43 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ - au CH₂ en 2β et à 1H du CH₂ en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,32 (s, 3H : NCH₃ de la pipérazine) ; de 2,40 à 2,70 (mt, 8H : les 4 NCH₂ de la pipérazine) ; 2,90 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,99 (dd, J = 13,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5β - l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,62 (s, 2H : ArCH₂N) ; 3,95 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,28 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,51 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,55 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,37 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5 H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₅ et au 1' H₄) ; 7,87 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (mf, 1H : OH).

Exemple 22

Dans un tricol contenant 30 cm³ de diméthylformamide, on introduit 4,6 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, 1,1 g d'hydrogénosulfate de O-méthylisourée et 1,75 g de bicarbonate de sodium. Le mélange est chauffé à 65°C pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 100 cm³ d'eau distillée et le produit est extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 200 cm³ de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,05 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes] pour donner 1,2 g d'un solide. Le solide obtenu est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μm (éluant : tampon phosphate pH 2,9 / acétonitrile : 60 / 40 en volumes). Les fractions sont rassemblées, le solvant est éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse

dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C (90 Pa) on obtient 0,40 g de 2'-méthoxy pyrimido [4,5-δ,5δ] pristinamycine II_F sous forme d'un solide blanc fondant à 195-198°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3β - 1H du CH_2 en 3γ et 1H du CH_2 en 5β) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,85 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,91 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 2,93 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,21 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,76 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 3,95 (s, 3H : ArOCH_3) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (dd, $J = 10$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,33 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,41 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q dédoublé, $J = 7$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,51 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,44 (dd, $J = 8,5$ et 1,5 Hz, 1H : l' H_4) ; 7,49 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz, 1H : l' H_5) ; 7,94 (dd, $J = 4$ et 1,5 Hz, 1H : l' H_6) ; 8,16 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

Exemple 23

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 12 cm³ de diméthylformamide, de 2,76 g, de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A , de 0,54 g sulfate de S-méthylisothiourée et de 0,35 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 65°C, on obtient après refroidissement, ajout de 100 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase organique par 3 fois 80 cm³ d'eau, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 2,5 g d'un solide jaune. Celui-ci est chromatographié sur 200 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 1,9 g d'un solide qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C_8 10 μm [éluant eau-acétonitrile 35-65 en volumes contenant 0,1 % d'acide

bicarbonate de sodium. Le précipité blanc forme est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique et séché à 40°C sous 90 Pa pour donner 0,7 g de 2'' méthylthio-pyrimido [4,5- $\delta\gamma$,5 δ] pristinamycine IF sous forme d'un solide crème fondant à 197 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3β - 1H du CH_2 en 3γ et 1H du CH_2 en 5β) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; 1,67 et 1,76 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 2β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,52 (s, 3H : ArSCH_3) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 4β et l'autre H du CH_2 en 5β) ; 2,88 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3δ et l'autre H du CH_2 en 4β) ; 3,26 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,77 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,06 (dd, $J = 12$ et $4,5$ Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,32 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,41 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,35 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,52 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,47 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H_4) ; 7,52 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz, 1H : 1' H_5) ; 7,96 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,18 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Exemple 24

Dans un tricol contenant 130 cm³ de méthanol, on introduit 16,2 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE à 95 % de pureté puis on ajoute à 4°C, 551 cm³ d'acide sulfurique 0,5N puis en 6 minutes 19,94 g d'Oxone®. Le mélange est agité 2 heures à 4°C puis 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est refroidi à 4°C, dilué par 150 cm³ de dichlorométhane puis le pH ajusté à 3 par une solution de soude diluée. La phase aqueuse est décantée puis lavée par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) de façon à obtenir un volume final de 200 cm³. A la solution chlorométhylénique obtenue placée dans un tricol on ajoute 100 cm³ d'eau distillée et sous forte agitation 3 cm³ d'une solution à 50 % (p/v) de bisulfite de

NaHSO₃. La phase aqueuse est lavée par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 15,3 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol

95/5 en volumes]. On obtient ainsi 10,2 g de produit sous forme d'un solide jaune qui peut être utilisé tel quel.

Un échantillon analytique peut être obtenu par purification par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes] de 0,6 g de produit. Après concentration des fractions à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), trituration dans 5 cm³ d'éther diéthylique, filtration et séchage à 50°C (90 Pa), on obtient 0,35 g de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 214°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,25 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β - 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,44 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,55 à 1,85 (mt : les 3H correspondant au CH₂ en 2β et l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,11 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,20 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,27 (s, 6H : NCH₃ et ArSO₂CH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,87 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,11 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : l' H₄) ; 7,54 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : l' H₅) ; 7,98 (d large, J = 4 Hz, 1H : l' H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,53 (s, 1H : CH=N) ; 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 25

Dans un tricol contenant 25 cm³ de dioxanne et 2 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-

haute à 90°C pendant 10 heures. Après concentration à sec du mélange réactionnel à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu obtenu est chromatographié sur 150 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes] pour donner 0,46 g d'un solide crème qui est recristallisé dans 10 cm³ de méthanol. Les cristaux sont

filtrés, rincés par un minimum de méthanol puis séchés à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,32 g de 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 255°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3 β - 1H du CH_2 en 3 γ et 1H du CH_2 en 5 β) ; 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,56 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2 β) ; 1,93 (mt, 4H : les 2 CH_2 de la pyrrolidine) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,86 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,88 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 2,94 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; de 3,45 à 3,60 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,53 (mt, 4H : les 2 NCH_2 de la pyrrolidine) ; 3,74 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et 7 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,86 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,11 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,29 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,31 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,38 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,55 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,43 (AB limite, 2H : 1' H_4 et 1' H_5) ; 7,91 (mt, 1H : 1' H_6) ; 7,99 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE peut-être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 800 cm³ de méthanol et 24,6 g de 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE on ajoute 1 litre d'acide sulfurique 1N. Le mélange est refroidi à 0°C puis 28,4 g d'Oxone® sont ajoutés. L'agitation est maintenue 18 heures à température ambiante puis le mélange est neutralisé par addition lente de bicarbonate de sodium de façon à obtenir un pH de 8 puis extrait par 3 fois 1 litre de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur

silice, lavées avec du méthanol, séchées sur sulfate de sodium anhydre, évaporées à sec à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions le produit est

trituré dans 100 cm³ d'éther diéthylique, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi 21,7 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-

5 γ ,5 δ] (4 ζ -diméthylamino N-oxyde) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 247°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; 0,99 (dd, $J = 17$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; 1,14 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3 β) ; 1,44 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; de 1,55 à 1,75 (mt, 3H : CH_2 en 2 β et l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,28 (s, 3H : ArCH_3) ; 3,10 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,17 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,27 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,47 et 3,58 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 3 δ) ; 3,58 et 3,73 (2 s, 3H chacun : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,81 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 3 α) ; 4,58 et 4,79 (2 d, $J = 14$ Hz, 1H chacun : $\text{O}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$) ; 4,84 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,92 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,31 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,36 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,60 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 7,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH_3) ; 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH_3) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H aromatiques en 6 α) ; 7,47 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H $_4$) ; 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,72 (dd, $J = 8,5$ et 4,5 Hz, 1H : 1' H $_5$) ; 7,85 (mt, 1H : 1' H $_6$) ; 8,41 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (s, 1H : CH=N) ; 8,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf étalé, 1H : OH).

Dans un tricol contenant 50 cm 3 d'acide acétique glacial, on introduit 4,8 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diméthylamino N-oxyde) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE et 0,4 g de fer en poudre. Le mélange est chauffé 2 minutes à 60°C, refroidi, neutralisé par addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 10 % puis extrait par 100 cm 3 de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,35 g d'un solide marron qui est recristallisé dans 50 cm 3 d'isopropanol chaud. Après filtration sous pression réduite (90 kPa) on obtient 2,00 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide beige fondant à 188°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,55 à 1,75 (mt, 3H : CH_2 en 2 β et l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,28 (s, 3H : ArCH_3) ; 3,10 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,17 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,27 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,47 et 3,58 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 3 δ) ; 3,58 et 3,73 (2 s, 3H chacun : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,81 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 3 α) ; 4,58 et 4,79 (2 d, $J = 14$ Hz, 1H chacun : $\text{O}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$) ; 4,84 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,92 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,31 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,36 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,60 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,83 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 7,08 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH_3) ; 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH_3) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H aromatiques en 6 α) ; 7,47 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H $_4$) ; 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,72 (dd, $J = 8,5$ et 4,5 Hz, 1H : 1' H $_5$) ; 7,85 (mt, 1H : 1' H $_6$) ; 8,41 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (s, 1H : CH=N) ; 8,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf étalé, 1H : OH).

Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,45 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,55 à 1,75 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH₂ en 2 β et l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,30 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,81 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,01 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 3,19 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,50 et 4,74 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : O₂SCH₂Ar) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,08 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH₃) ; de 7,10 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,20 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH₃) ; 7,48 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,96 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,50 (s, 1H : CH=N) ; 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 35 cm³ de diméthylformamide, on introduit 4,3 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine IA, 1 g de chlorhydrate de (4-méthylbenzyl) isothiourée puis on ajoute goutte à goutte 1,8 cm³ de N,N-diisopropylamine. Le mélange est chauffé 3 heures à 60°C, refroidi puis dilué par 200 cm³ d'eau distillée. Le précipité formé est filtré pour donner 1 g de produit qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m [éluant eau-acétonitrile 50/50 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 3 fois 80 cm³ de

l'acétone, les extraits sont concentrés à pression réduite (2,7 kPa) puis séchés à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 1,09 g de 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3β - 1H du CH_2 en 3γ et 1H du CH_2 en 5β) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,32 (s, 3H : ArCH_3) ; 2,86 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,91 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 2,94 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,21 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,76 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,27 et 4,39 (2 d, $J = 13,5$ Hz, 1H chacun : ArSCH_2Ar) ; 4,61 (dd, $J = 7,5$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,32 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,39 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,53 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH_3) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH_3) ; 7,44 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H_4) ; 7,48 (dd, $J = 8, 5$ et 4 Hz, 1H : 1' H_5) ; 7,93 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,19 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

20 Exemple 26

En opérant comme à l'exemple 25, mais à partir de 40 cm^3 de dioxanne, de 2 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE, de 1,02 cm^3 d'azétidine et après 45 minutes de chauffage à 60°C, on obtient après refroidissement un précipité qui est filtré, lavé par 10 cm^3 d'éther de diisopropyle puis recristallisé dans 15 cm^3 de méthanol pour donner après filtration, séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 1,05 g de 2''-(1-azétidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'une poudre blanche fondant à 243°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3β - 1H du CH_2 en 3γ et 1H du CH_2 en 5β) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,32 (s, 3H : ArCH_3) ; 2,86 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,91 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 2,94 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,21 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,76 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,27 et 4,39 (2 d, $J = 13,5$ Hz, 1H chacun : ArSCH_2Ar) ; 4,61 (dd, $J = 7,5$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,32 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,39 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,53 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,11 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH_3) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH_3) ; 7,44 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H_4) ; 7,48 (dd, $J = 8, 5$ et 4 Hz, 1H : 1' H_5) ; 7,93 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,19 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

NCH₃) ; 3,48 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,72 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,09 (mt, 4H : les 2 NCH₂ de l'azétidine) ; 4,59 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,29 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ;
 5,31 (d large J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,40 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,42 (AB limite, 2H : l' H₄ et l' H₅) ; 7,90 (mt, 1H : l' H₆) ; 7,97 (s, 1H : CH=N) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ;
 8,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6).

Exemple 27

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 5 cm³ de diméthylformamide, de 1,84 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,41 g de chlorhydrate de 4-amidinopyridinium, de 0,235 g de bicarbonate de sodium et 4 heures de
 chauffage à 65°C, on obtient après refroidissement une solution qui est diluée par
 40 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 2 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies puis lavées par 200 cm³ de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu
 qui est chromatographié sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes]. On obtient 0,535 g d'un produit qui est purifié avec 1,37 g d'un produit identique obtenu par une préparation analogue par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μm [éluant eau-acétonitrile 35/65 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite
 (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées à sec puis séchées à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,73 g d'un solide blanc qui est trituré dans 10 cm³ d'éther de diisopropyle, filtré et séché à 40°C

Remarque : les données de RMN sont données à titre indicatif.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2α) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3α) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1) ; 1,41 (dd, J = 7 et 6 Hz, 1H : H du CH₂ en 5ε) ; 1,60 (mt, 1H :

l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,63 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 δ et l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,06 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,38 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,54 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,57 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 8,04 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,27 (d, J = 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,48 (s, 1H : CH=N) ; 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,75 (d, J = 5 Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 28

Dans un tricol contenant 35 cm³ de diméthylformamide, on introduit 6 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, 1,33 g de chlorhydrate de 2-amidino-pyridinium puis on ajoute goutte à goutte 3,4 cm³ de N,N-diisopropylamine. Le mélange est chauffé 4 heures à 65°C, refroidi, puis dilué par 500 cm³ d'eau distillée saturée en chlorure de sodium. Le précipité formé est filtré puis repris par 300 cm³ de dichlorométhane. La solution obtenue est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C (2,7 kPa) pour donner 4,36 g d'un produit qui est purifié par chromatographie sur 220 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite à 40°C (2,7 kPa), on obtient 3,15 g d'un solide qui est recristallisé dans 20 cm³ d'isopropanol. Les cristaux sont filtrés, lavés par 20 cm³ d'éther diisopropylique puis séchés à 40°C (90 Pa) pour donner 1,08 g de 2''-(2-

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1') ; 1,51 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : CH du CH₂ en 5 β) ; de 1,55 à 1,80

(mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,13 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,22 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,89 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,35 (mt, 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,46 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,51 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,82 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 7,99 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,47 (d, J = 8 Hz, H en 3 de la pyridine) ; 8,56 (s, 1H : CH=N) ; 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,82 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 29

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 4 cm³ de diméthylformamide, de 0,92 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,22 g chlorhydrate de benzamidine et de 0,12 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 50 cm³ d'eau distillée et de 20 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 1 g d'un résidu qui est chromatographié sur 170 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes]. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions, le produit est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,49 g de 2''-phényl-pyrimido [4,5-

spectre de RMN : δ (400 MHz, CDCl₃) en ppm : 11,65 (s, 1H : OH) ; 8,82 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,56 (s, 1H : CH=N) ; 8,47 (d, J = 8 Hz, H en 3 de la pyridine) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 7,99 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 7,82 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 7,51 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,46 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,42 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 3,89 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,22 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,13 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,40 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,65 (mt : 1H correspondant à 1H du CH₂ en 2β) ; 1,74 (mt :

Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,43 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,50 à 1,75 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ et à 1H du CH₂ en 2 β) ; 1,76 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,69 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,94 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 δ et l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,28 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,76 (s large, 2H : ArNH₂) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,63 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,11 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,31 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,80 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 du 3-aminophényle) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α et à l'H aromatique en 5 du 3-aminophényle) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,55 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,75 (s large, 1H : H aromatique en 2 du 3-aminophényle) ; 7,82 (d large, 1H : H aromatique en 6 du 3-aminophényle) ; 8,03 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,42 (s, 1H : CH=N) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

20 **Exemple 31**

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 45 cm³ de diméthylformamide, de 5 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristnamycine 1b, de 0,64 g de sulfate de S-méthylisothiourée et de 0,77 g de bicarbonate de sodium et après 18 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 200 cm³ d'eau distillée et de 150 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est lavée par 250 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 3,16 g d'un résidu qui est chromatographié sur 250 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 1,2 g d'un

Le résidu est dissout dans 100 cm³ d'acétonitrile, les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium et extraite par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec puis séchée à 40°C.

sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,45 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 282°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3 β - 1H du CH_2 en 3 γ et 1H du CH_2 en 5 β) ; 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,64 (s, 3H : ArSCH_3) ; 2,77 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,89 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,97 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 3,20 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; de 3,65 à 3,85 (mf étalé, 1H : ArNH) ; 3,75 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,03 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,32 (d large, $J = 6$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,39 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,51 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,78 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,46 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : l' H $_4$) ; 7,50 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz, 1H : l' H $_5$) ; 7,94 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : l' H $_6$) ; 8,17 (s, 1H : CH=N) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

Exemple 32

Dans un ballon contenant 0,4 cm 3 de dichlorométhane, on introduit 97 mg de 2''-(1-pyrrolidinyl-pyrimido[4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE, 5,4 mg d'éthylèneglycol, 65 mg d'acide acétique et 20 mg de periodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 4 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est repris par 8 cm 3 d'eau et 4 cm 3 de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 4 fois 8 cm 3 d'eau distillée, décantée, séchée puis concentration à sec à 40°C sous pression réduite (27 kPa) pour donner 70 mg d'un solide qui est purifié par chromatographie

sur gel de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol 7 : 3 en volumes) pour donner après concentration à sec des fractions, trituration dans 4 cm 3 d'éther diéthylique, filtration et séchage à 20°C sous pression réduite (90 Pa), 98 mg de 2''-(1-pyrrolidinyl)-

pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'une poudre crème fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,48 (dd, $J = 17$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3 γ et au CH_2 en 2 β) ; 1,95 (mt, 4H : les 2 CH_2 de la pyrrolidine) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,62 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,91 (dd, $J = 12,5$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,92 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH_3) ; de 3,45 à 3,65 (mt, 5H : l'autre H du CH_2 en 3 δ et les 2 NCH_2 de la pyrrolidine) ; 3,73 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, $J = 6,5$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,14 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,29 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,31 (mf, 1H : CH en 5 α) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,42 (AB limite, 2H : 1' H_4 et 1' H_5) ; 7,90 (mt, 1H : 1' H_6) ; 7,98 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

20 Exemple 33

Dans un tricol contenant 400 cm³ de méthanol, on introduit 30 g de pristinamycine I_A, 2,42 g de 3-aminoacroléine puis 25,8 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 3 jours au reflux puis dilué par 1 litre d'eau distillée. Le précipité obtenu est filtré, séché, puis chromatographié sur 1 kg de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes). Le solide obtenu est purifié par CLHP sur silice C₈ 10 μm (éluant : eau : acétonitrile 70/30 contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 8 par 3 cm³ d'eau saturée en bicarbonate de

0,45 g de pyrido [2,3- γ ,6 β] pristinamycine II sous forme d'un solide blanc vers 180°C (déc.)

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,34 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; de 1,55 à 1,85 (mt, 4H : l'autre H du CH_2 en 3γ - CH_2 en 2β et 1H du CH_2 en 5β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,91 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,95 (dd, $J = 12$ et 5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,17 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,43 (d large, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; 3,52 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,91 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,58 (dd, $J = 7$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,87 (dd, $J = 10$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,13 (dd, $J = 12$ et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,46 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (dq, $J = 7$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,40 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H : l' H_4) ; 7,56 (dd, $J = 8$ et 4 Hz, 1H : l' H_5) ; 7,61 (mt, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 8,13 (mt, 1H : l' H_6) ; 8,38 (d, $J = 4$ Hz, 1H : H aromatique en α de l'N) ; 8,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,59 (s, 1H : OH).

La 3-amino acroléine peut être préparée suivant R.P. Thummel & D.K. Kohli, J. Org. Chem., 42, 2742-2747 (1977).

PREPARATION DES INTERMEDIAIRES

Exemple A

Méthode a

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 170 mg de pristinamycine IB en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 0,026 cm³ de bromure de 3,3-diméthylallyle en solution dans 0,2 cm³ de diméthylformamide sec. Après 3 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué

concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est repris dans l'éther éthylique puis séché. Ce solide est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 57 mg de 4-N-(2-méthyl 2-butène 4-yl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 70°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,70 (s, 6H : CH_3) ; 2,85 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,87 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,82 et 3,91 (2 dd, J = 16,5 et 5 Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,08 (mt, 1H : $\text{CH}=\text{}$) ; 5,18 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Méthode b

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 660 mg de pristinamycine IB en solution dans 3,3 cm³ de chloroforme sec (sur amylène) puis on ajoute 65 mg de NaHCO_3 en poudre. Après une heure d'agitation, on additionne 0,09 cm³ de bromure de 3,3-diméthylallyle en solution dans 0,9 cm³ de chloroforme sec (sur amylène). Après 18 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué par 20 cm³ de chloroforme puis lavé par 3 fois 5 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est repris dans 20 cm³ d'éther puis séché. Ce solide est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 360 mg de 4-N-(2-méthyl 2-butène 4-yl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 170°C.

Exemple B

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1,7 g de pristinamycine IB dans 5,1 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 310 mg de bromure de crotyle. Le mélange est agité 22 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,1 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,62 g de 4-N-(2-butényl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 180°C.

de 2,82 à 2,90 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,32 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,81 et 3,91 (2 d larges, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,22 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 5,43 et 5,57 (respectivement d mt et dq, J = 14 Hz et J = 14 et 6 Hz, 1H chacun : $\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 6,67

(d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple C

- En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 2,5 g de pristinamycine IB, de
 5 400 mg d'acide bromo acétique dans 8 cm³ de diméthylformamide sec, on obtient
 après 48 heures d'agitation à température ambiante, 2,1 g d'un solide blanc qui est
 purifié par chromatographie flash (éluants successifs : dichlorométhane-méthanol,
 95/5 puis 90/10 puis 80/20) pour donner 1,1 g d'une huile qui est reprise au
 dichlorométhane, acidifiée à pH 4 par de l'acide acétique puis lavée à l'eau distillée.
 10 La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis
 concentrée sous pression réduite (2,7 kPa), puis reprise dans l'éther diéthylique pour
 donner 750 mg de 4-N-(carboxyméthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide
 blanc fondant à 230°C.

- Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,85 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H :
 15 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,03 (s, 3H : ArNCH₃) ; de 3,10 à 3,40 (mt, 1H : l'autre H du
 CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 4,04 (AB limite, $J = 18$ Hz, 2H : ArNCH₂) ; 5,25
 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,07 (d,
 $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple D

- 20 En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 1 g de pristinamycine IB, de 0,1 ml
 de bromure d'allyle dans 3 cm³ de diméthylformamide sec, on obtient après 72 heures
 d'agitation à température ambiante, 620 mg d'un solide blanc qui est purifié par
 chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol, 97/3) pour donner 290 mg
 de 4-N-allyl pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune blanc fondant à 208°C.

- 25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,88 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H :
 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,21 (s, 3H : NCH₃) ; 3,29 (t, $J = 12$ Hz,

- CH₂) ; 5,20 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 5,78 (mt, 1H : CH=) ; 6,60 (d, $J = 8$ Hz,
 30 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple E

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 230 mg de bromure de cinnamyle, on obtient après 72 heures à température ambiante, 0,8 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,31 g de 4-N-cinnamyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 204°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (600 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,70 (AB limite, J = 18 et 5,5 Hz, 2H : ArNCH₂) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,23 et 6,52 (respectivement dt et d large, J = 16,5 et 5,5 Hz et J = 16,5 Hz, 1H chacun : CH=CH) ; 6,68 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,07 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du phényle).

Exemple F

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 240 mg de bromure de benzyle, on obtient après 72 heures à température ambiante, 0,85 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,64 g de 4-N-benzyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,86 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,10 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,52 et 4,69 (2 d, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 5,16 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,18 (mt, 2H : H en ortho du benzyl) ; 7,28 (mt, 2H : H en méta du benzyl) ; 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para du benzyl).

Exemple G

3 cm³ de diméthylformamide sec et de 200 mg de iodure d'éthyle, on obtient après 72 heures à 60°C puis 72 heures à température ambiante et après ajout de 20 mg de iodure d'éthyle supplémentaire et chauffage à 60°C pendant 4 heures, 0,65 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane

méthanol 97/3) pour donner 0,37 g de 4-N-éthyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,10 (t, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,87 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,90 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,32 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,39 (mt, 2H : ArNCH_2) ; 5,21 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en

Exemple II

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 175 mg d'un mélange d'environ 20% de 4-bromo-1-butène de 15% de bromométhylcyclopropane et de 65% de bromocyclobutane et 195 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 72 heures à température ambiante puis chauffé 7 heures à 60°C. On ajoute à nouveau 175 mg de ce mélange, puis l'agitation est poursuivie 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 800 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) puis par chromatographie liquide haute performance (CLHP) pour donner 220 mg de 4-N-(but-2-ényl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,29 (mt, 2H : CH_2) ; 2,88 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,31 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,38 (mt, 2H : ArNCH_2) ; 5,05 et 5,10 (2 dd, respectivement $J = 10,5$ et 2 Hz et $J = 16,5$ et 2 Hz, 1H chacun : $=\text{CH}_2$) ; 5,20 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 5,78 (mt, 1H : $\text{CH}=\text{}$) ; 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 175 mg d'un mélange d'environ 20% de 4-bromo-1-butène de 15% de bromométhylcyclopropane et de 65% de bromocyclobutane et 195 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 72 heures à

- température ambiante puis chauffé 7 heures à 60°C. On ajoute à nouveau 175 mg de ce mélange, puis l'agitation est poursuivie 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 2 fois 10
- 5 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 800 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) puis par chromatographie CLHP pour donner 222 mg de 4-N-cyclopropylméthyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,20 et 0,53 (2 mts, 2H chacun : CH₂ du cyclopropane) ; 0,92 (mt, 1H : CH du cyclopropane) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,93 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,13 et 3,25 (respectivement dd et mt, J = 15 et 7 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J =
- 15 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple J

- On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 2 g de pristinamycine IB dans 10 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 460 mg de chlorydrate de 4-chlorométhyl pyridine et 350 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 5 heures
- 20 à 60°C. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm³ d'eau distillée puis extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,6 g d'une huile jaune qui est purifiée par 2 chromatographies flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 130
- 25 mg de 4-N-(4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,07 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5

Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H en β de la pyridine) ; 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H en α de la pyridine).

Exemple K

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 237 mg de iodobutane, on obtient après 48 heures à 60°C puis 72 heures à température ambiante, 0,94 g d'un solide jaune pâle qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichloro-méthane : méthanol 98/2) pour donner 0,23 g de 4-N-butyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ du butyle) ; 1,35 et 1,55 (2 mts, 2H chacun : CH₂CH₂ du butyle) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β et ArNCH₂) ; 3,28 (s, 3H : NCH₃) ; 5,21 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple L

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm³ de diméthylformamide sec et de 720 mg de iodopropane, on obtient, après 22 heures à 50°C, 2,07 g d'une huile jaune pâle qui est purifiée par 2 chromatographies flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2 et dichlorométhane : méthanol 99/1) pour donner 0,49 g de 4-N-propyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ du propyle) ; 1,58 (mt, 2H : CH₂ du propyle) ; 2,88 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; de 3,15 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β et ArNCH₂) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple M

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 2 g de pristinamycine IB dans 10 cm³ de diméthylformamide sec et de 360 mg de iodopropane, on obtient, après 22 heures à 50°C, 1,07 g d'une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,19 g de 4-N-isopropyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,14 et 1,17 (2 d, $J = 6,5$ Hz, 6H : CH_3 de l'isopropyle) ; 2,68 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,88 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,90 (mt, 1H : ArNCH) ; 5,20 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,03(d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple N

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm³ de diméthylformamide sec et de 780 mg de iodure de 3 méthyl 2 propane, on obtient après 70 heures à température ambiante puis ajout de 160 mg de iodure de 3-méthyl 2-propane supplémentaires et chauffage à 50°C pendant 24 heures, 3,86 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 690 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,93 (d, $J = 7$ Hz, 6H : CH_3 de l'isobutyle) ; 2,05 (mt, 1H : CH de l'isobutyle) ; 2,92 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,98 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,10 et 3,18 (2 dd, $J = 15$ et 7,5 Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 3,30 (s, 3H : NCH_3) ; 3,35 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 5,20 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,03(d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple O

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 690 mg de chlorydrate de 3-chlorométhyl pyridine et 350 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 24 heures à 60°C puis 48 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur 50 cm³ d'eau distillée additionnée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression

pour donner 4-N-(3-pyridyl methyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,87 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,05 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; 3,29 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 4,50 et 4,65 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,15 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4α) ; 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,35 (mt; 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,42 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,45 (d large, $J = 5$ Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 8,58 (s large; 1H : H en 2 de la pyridine).

Exemple P

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 690 mg de chlorure de 2-chlorométhyl pyridine et 70 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 2 heures à 60°C puis on ajoute 0,48 g d'iodure de sodium supplémentaire et l'agitation est maintenue 23 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm³ d'eau distillée additionnée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis les phases organiques réunies puis lavées par une solution aqueuse de sulfite de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,34 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 1,16 g de 4-N-(2-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,85 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,15 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,29 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 4,55 et 4,83 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,10 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4α) ; 6,57 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,99 (mt, 1H : H en 3 de la pyridine) ; 7,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,08 (dd, $J = 7,5$ et 5 Hz; 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,80 (dt, $J = 7,5$ et 1 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,57 (d large, $J = 5$ Hz; 1H : H en 6 de la

Exemple Q

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 5 g de pristinamycine IB dans 7 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 0,66 g de 1-chloro-3-hydroxypropane, 80 mg d'iodure de sodium et 580 mg de bicarbonate de potassium.

Le mélange est agité 22 heures à 70°C. Le mélange réactionnel est refroidi, versé sur 30 cm³ d'eau distillée puis extrait par 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,41 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 0,28 g de 4-N-(3-hydroxy 3-propyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,75 (mt, 2H : CH₂ central du propyle) ; 2,88 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,30 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,43 et 3,62 (2 mts, 2H chacun : ArNCH₂ et CH₂O) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,68 (mf, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple R En opérant comme à l'exemple Q, mais à partir de 4 g de pristinamycine IB, de 1,7 cm³ de 3-(dioxo-1,2-éthylène) bromopropane dans 12 cm³ de diméthylformamide sec, on obtient après chauffage 24 heures à 60°C, 3,8 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash (éluant dichlorométhane / méthanol 97/3) pour donner 0,81 g de 4-N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthyl] pristinamycin IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,91 (mt, 2H : CH₂ central) ; 2,87 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,29 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,35 à 3,55 (mt, 2H : ArNCH₂) ; 3,87 et 3,97 (2 mts, 2H chacun : OCH₂CH₂O) ; 4,92 (t, J = 4 Hz, 1H : OCHO) ; 5,21 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,64 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple S

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 0,53 g de 4ε-chloro pristinamycine

supplémentaire et chauffage 2 heures 30 minutes, un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 77 mg de 4-N-allyl 4ε-chloro pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune très clair fondant à 158°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,71 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,93 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,21 (s, 3H : NCH_3) ; 3,33 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,58 (d, $J = 6$ Hz, 2H : ArNCH_2) ; 5,20 et 5,27 (2 dd, respectivement $J = 11$ et 1 Hz et $J = 16$ et 1 Hz, 1H chacun : $=\text{CH}_2$) ; 5,30 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; de 5,75 à 5,95 (mt, 1H : $\text{CH}=\text{}$) ; 6,95 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ; 7,03 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ) ; 7,18 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H : H aromatique en 4 δ et en ortho du Cl).

La 4 ϵ -chloro pristinamycine IB peut être préparée comme décrit dans la demande de brevet EP 772630.

10 Exemple T

On place dans un ballon 0,3 g de 4-N-éthoxycarbonylméthyl pristinamycine IB dans 3,5 cm³ de dichlorométhane puis on ajoute 51 mg de N-chloro-succinimide. Le mélange est agité 5 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le solide obtenu est agité
15 3 fois dans 5 cm³ d'eau distillée, filtré, lavé par 3 fois 3 cm³ d'éther pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans 4 cm³ d'éthanol. Après filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 0,15 g de 4 ϵ -chloro (4-N-éthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme de cristaux beige clair fondant à 176°C.

20 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,34 (t, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,95 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,05 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,32 (s, 3H : NCH_3) ; 3,38 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,85 et 4,19 (2 d, $J = 17,5$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 4,22 (q, $J = 7$ Hz, 2H : CH_2 de l'éthyle) ; 5,29 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ;
25 7,25 (mt, 2H : H aromatiques en 4 δ).

La 4-N-éthoxycarbonylméthyl pristinamycine IB peut être préparée comme décrit ci-après à l'exemple

Exemple U

En opérant comme à l'exemple T mais à partir de 0,3 g de 4-N-éthyl pristinamycine IB et de 0,545 g de N-chlorosuccinimide dans 3,5 cm³ de dichlorométhane, on obtient après une semaine d'agitation à température ambiante 0,33 g d'un solide qui est

recristallisé dans 6 cm³ d'éthanol. Après filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 0,15g de 4ε-chloro 4-N-éthylpristinamycine IB sous forme de cristaux beige clair fondant >à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 2,70 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,00 (q, J = 7 Hz, 2H : NCH₂ de l'éthyle) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,22 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,03 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; 7,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl).

10 Exemple V

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 200 mg de 4-N-isobutylpristinamycine IB, de 44 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm³ de dichlorométhane on obtient après 36 heures d'agitation à température ambiante puis 40 minutes de reflux, 99 mg d'un solide blanc qui est agité dans 10 cm³ d'eau, filtré puis rincé pour
15 donner 690 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,88 (d, J = 7 Hz, 6H : CH₃ de l'isobutyle) ; 1,80 (mt, 1H : CH de l'isobutyle) ; 2,69 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,75 (AB limite, 2H : ArNCH₂) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,34 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,27 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,06 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl).

Exemple W

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 224 mg de 4-N-(4-pyridyl méthyl)pristinamycine IB, de 32 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm³ d'acétonitrile on obtient après 2 heures d'agitation à 65°C, un solide beige qui est agité dans 10 cm³

(4-éthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle blanc fondant à 210°C (déc.).
30 (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,67 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,97 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,32 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 4,10 (s, 2H : ArNCH_2) ; 5,29 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,99 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ; 7,06 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 1H : H aromatique en 4 δ et en ortho du Cl) ; 7,37 (d, $J = 6$ Hz; 2H : H en β de la pyridine) ; 8,57 (d, $J = 6$ Hz; 2H : H en α de la pyridine).

Exemple X

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 260 mg de 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB, de 37 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm³ d'acétonitrile on obtient après 20 heures d'agitation à 65°C, 270 mg d'un solide blanc qui est agité dans 10 cm³ d'eau, filtré puis rincé pour donner 120 mg de 4 ϵ -chloro 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 258°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,65 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,98 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; 3,33 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 4,13 (s, 2H : ArNCH_2) ; 5,19 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 7,00 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ; 7,08 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 2H : H aromatique en 4 δ et en ortho du Cl et H en 5 de la pyridine) ; 7,80 (mt, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,55 (d large, $J = 6$ Hz; 1H : H en 6 de la pyridine) ; 8,65 (s large, 1H : H en 2 de la pyridine).

Exemple Y

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 2 g de pristinamycine IB dans 6 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 1,46 g de bromhydrate de bromoacétate de 4-pyridylméthyle et 0,33 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité 18 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est refroidi est versé sur 100 cm³ d'eau distillée puis extrait par 4 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique relavée par 3 fois 10 cm³ d'eau distillée. décantée

l'élution donne 0,53 g d'un solide blanc purifié par CLHP pour donner 197 mg de (4-N-pyridylméthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme d'une poudre blanche fondant à 252°C

Le bromhydrate de bromoacétate de 4-pyridylméthyle peut être préparé de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 1,09 g de 4-hydroxyméthyl pyridine en solution dans 20 cm³ de chloroforme (sec sur amylène), puis on ajoute en
5 1 heure à température ambiante, 0,88 cm³ de bromure de bromo acétyle en solution dans 2 cm³ de chloroforme. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 10 % bromure de bromo acétyle supplémentaires puis l'agitation est poursuivie 24 heures. Le mélange réactionnel est filtré, repris au chloroforme puis à l'éther. Le solide résultant est séché sous pression réduite pour donner 2,1 g d'un solide qui est utilisé tel quel dans l'étape
10 suivante.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,08 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,17 (s, 2H : ArNCH₂) ; 5,19 (s, 2H : COOCH₂) ;
15 5,25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,22 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H β de la pyridine) ; 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H α de la pyridine).

Exemple Z

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 1,5 g de pristinamycine IB et de 640 mg de bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 4,5
20 cm³ de diméthylformamide sec et après 72 heures d'agitation à température ambiante, on obtient après évaporation d'une partie du diméthylformamide à 50°C sous pression partielle, une solution qui est reprise par 15 cm³ d'eau distillée. Le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, ajustée à pH 5-6, relavée à l'acétate d'éthyle puis alcalinisée à pH 8 par
25 soude 0,1N. La phase aqueuse est additionnée de chlorure de sodium puis extraite par 15 cm³ de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 2 cm³ d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,1 g d'un solide jaune pâle qui est mis en solution dans

le mélange est filtré, rincé par 2 fois le même volume de mélange de solvants puis concentré à sec. Le produit obtenu est concrété dans 15 cm³ d'éther puis filtré pour

donner 680 mg de [N-[1-(méthyl pipérid-4yl) N-méthyl amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,60 à 2,10 et de 2,75 à 3,00 (2 mts, respectivement 6H et 2H : $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ de la pipéridine) ; 2,30 (s, 3H : NCH₃ de la pipéridine) ; 2,85 (s, 3H : CONCH₃) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,00 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,28 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,04 (s, 2H : ArNCH₂) ; 4,45 (mt, 1H : CONCH) ; 5,25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

- 10 Le bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être obtenu de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote à 5°C 1,45 g de 1-méthyl 4-méthyl amino pipéridine dans 30 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute en 1 heure, 0,95 g de bromure de bromoacétyle en solution dans 10 cm³ de chloroforme. Après 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré, le résidu repris avec 30 cm³ d'éther puis agité 3 heures. Le solide résultant est filtré, lavé à l'éther puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,2 g de bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'un solide jaune pâle qui est utilisé tel quel.

20 Exemple AA

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 2,4 g de pristinamycine IB et de 0,91 g de (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 7,5 cm³ de diméthylformamide sec et après 96 heures d'agitation à température ambiante, on obtient une solution qui est diluée par 80 cm³ d'eau distillée. Le mélange est ajusté à pH 8 par du bicarbonate de sodium, additionné de chlorure de sodium puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis réextraite par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate

2,6 g d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 1,1 g de [N-(1-éthoxycarbonyl pipérid-4yl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,23 (t, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; de 1,20 à 1,50 et de 1,70 à 1,95 (2 mts, 2H chacun : CH_2 de la pipéridine) ; 2,85 et de 3,90 à 4,15 (respectivement mt et mf, respectivement 2H et 3H : NCH_2 et NCH de la pipéridine) ; 2,95 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,34 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,79 et 3,90 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 4,20 (q, $J = 7$ Hz, 2H : COOCH_2 de l'éthyle) ; 5,19 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,55 (mt, 1H : CONH) ; 6,63 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

- 10 La (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être préparée de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote, 860 mg de 1-éthoxycarbonyl 4-aminopipéridine, puis 15 cm³ de chloroforme sec (sur amylène) et 0,84 cm³ de triéthylamine. Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 45 minutes, 0,48 cm³ de bromure de bromoacétyle en solution dans 2 cm³ de chloroforme sec et l'agitation est poursuivie 5 heures à température ambiante. Le chloroforme est évaporé sous pression réduite et le mélange repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 120 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 5 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage 970 mg de (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'une poudre blanche qui est utilisée telle quelle.

Exemple AB

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 3 g de pristinamycine IB et de 1,53 g de bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 9 cm³ de diméthylformamide sec et après 72 heures d'agitation à température ambiante, on obtient une solution qui est diluée par 120 cm³ d'eau distillée. Le mélange est ajusté à pH 8 puis extrait par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est

concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage 3,3 g d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3)

pour donner 0,95 g de [(1-benzyl pipérid-4-yl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,35 à 1,65 et de 1,95 à 2,20 (2 mts, 2H chacun : CH_2 de la pipéridine) ; de 2,70 à 2,85 et de 3,25 à 3,40 (2 mts, 2H : NCH_2 de la pipéridine) ; 2,95 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,26 (s, 3H : NCH_3) ; 3,35 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,47 (s, 2H : NCH_2Ar) ; 3,80 et 3,90 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; de 3,75 à 3,95 (mt, 1H : NCH de la pipéridine) ; 5,25 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH) ; 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du benzyle).

Le bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être obtenu de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote, 950 mg de 4-amino 1-benzyl pipéridine, puis 15 cm³ de chloroforme sec (sur amylène). Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 45 minutes, 0,47 cm³ de bromure de bromoacétyle en solution dans 5 cm³ de chloroforme sec et l'agitation est poursuivie 30 minutes à 5°C. Le chloroforme est évaporé sous pression réduite et le mélange est repris par 15 cm³ d'éther pour donner après filtration et séchage 2 g de bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'une poudre blanche qui est utilisée telle quelle.

Exemple AC

On place dans un tricol maintenu sous azote 605 mg de [(1-benzyl pipérid-4-yl) aminocarbonylméthyl] pristinamycine IB dans 12 cm³ de méthanol et 6 cm³ de dichlorométhane, 120 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis 0,22 cm³ d'éther chlorhydrique 2,5N. Le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène à 18°C puis chauffé à 33°C. Après 3 jours, le mélange est purgé à l'azote, filtré sur Clarcel®, concentré sous pression réduite puis repris par 15 cm³ d'eau. La solution est ajustée à

chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est agité 18 heures dans 11,2 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N. Le milieu est ajusté à pH 8 par addition de 11,2 cm³ de soude 0,1N puis additionne de 1,5 g de chlorure de sodium. Après 1 heure

d'agitation, le précipité est filtré, rincé avec un minimum d'eau glacée, puis repris dans l'éther. Le solide est repris au dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis séché à 35°C sous pression réduite (90Pa) pour donner 270 mg de [(4-pipéridinyl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide crème
5 fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,45 à 1,65 et de 1,80 à 2,00 (2 mts, 2H chacun : CH_2 de la pipéridine) ; de 2,65 à 2,85 et de 3,05 à 3,25 (2 mts, 2H chacun : NCH_2 de la pipéridine) ; 2,95 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,98 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,27 (s, 3H : NCH_3) ; 3,32 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre
10 H du CH_2 en 4 β) ; 3,80 et 3,88 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 3,95 (mt, 1H : CONCH de la pipéridine) ; 5,22 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH) ; 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple AD

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 15 g de pristinamycine IA dans 30 cm^3 de diméthylformamide sec puis on ajoute 2,2 cm^3 de bromoacétate d'éthyle. Le mélange est agité 22 heures à 80°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par 300 cm^3 d'eau distillée puis agité. Le précipité formé est
20 solubilisé dans l'acétate d'éthyle, filtré puis lavé en ampoule à décanter par 3 fois 50 cm^3 d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 7,2 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane / méthanol 98/2) pour donner 3,2 g 4-N-(éthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB
25 sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,28 (t, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,90 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,05 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,26 (s, 3H : NCH_3) ; 3,34 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 4,02 (q, $J = 7$ Hz, 2H : CH_2 de l'éthyle) ; 5,22 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH) ; 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple AE

En opérant comme à l'exemple AD, mais à partir de 1,5 g de pristinamycine IA dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 240 mg de bromo acétonitrile, on obtient après 6 heures à 80°C, 0,8 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane / méthanol 97/3) pour donner 0,48 g de 4-N-cyanométhyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 258°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,20 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,10 (AB limite, J = 18 Hz, 2H : ArNCH₂) ; 5,23 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,75 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,09 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple AF

La 5δ-méthylène pristinamycine I_B peut être obtenue de la manière suivante.

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 10 cm³ de méthanol et 1 cm³ de morpholine puis on ajoute lentement 0,6 cm³ d'acide méthanesulfonique en maintenant la température en dessous de 20°C. On ajoute ensuite sous agitation 0,17g de polyoxyméthylène puis 1 g de pristinamycine I_B. La suspension laiteuse obtenue est chauffée 4 heures à 40°C puis agitée 12 heures à température ambiante. Le mélange est concentré à sec, repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau distillée, filtré sur Clarcel® puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, lavées par 30 cm³ d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, décantées, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) jusqu'à un volume de 50 cm³. La phase organique de 50 cm³ ainsi concentrée est ajoutée dans un tricol sous agitation à 35 cm³ d'eau distillée, 1,3 cm³ d'acide acétique et 0,16 g d'acétate de sodium trihydraté. Le mélange est chauffé 3 heures à 40-45°C puis après refroidissement on ajoute une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à un pH de 5-6. La phase aqueuse est décantée, extraite par 20 cm³ d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées et lavées par 30 cm³ d'eau distillée bicarbonatée. La phase aqueuse est

écumée, lavée par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,03 g d'un solide qui est purifié par deux chromatographies flash successives (éluant : chlorure de méthylène / méthanol 96/4) pour donner 0,21 g d'un produit qui est

concrété dans 5 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration et séchage à 50°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient 169 mg de 5δ-méthylène pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 210°C (peu net).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm). 0,66 (dd, J = 16,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : 3H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ et au CH₂ en 2 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,50 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 2,81 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 δ et l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,52 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,59 (d large, J = 16,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ε) ; de 3,65 à 3,90 (mf étalé, 1H : ArNH) ; 4,60 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,05 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,28 (d large, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ε) ; 5,28 (d, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,35 et 6,17 (2 s larges, 1H chacun : =CH₂) ; 5,84 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (dq, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,46 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ε) ; 6,50 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6) ; 7,47 (AB limite, 2H : l' H₄ et l' H₅) ; 7,82 (dd, J = 4 et 2 Hz, 1H : l' H₆) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,73 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,60 (s, 1H : OH).

Les produits des exemples ci-dessus peuvent être traités par analogie avec les méthodes décrites dans les exemples 1 à 33 pour préparer des dérivés de streptogramine de formule générale (I).

- 25 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de streptogramine selon l'invention, à l'état pur, associé à au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisées des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granules. Dans ces

compositions, le produit actif selon l'invention, généralement sous forme d'association est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des suspensions stériles, dans un liquide pharmaceutiquement acceptable, ou dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en
 5 fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

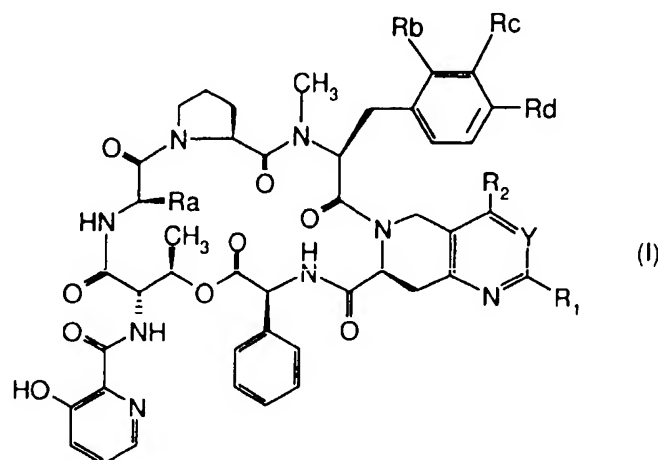
EXEMPLE

10 On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante :

- 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE	75	mg
- pristinamycine II β	175	mg
- excipient : amidon, silice hydratée, dextrine,		
15 gélatine, stéarate de magnésium : qsp	500	mg

REVENDICATIONS

1. Un dérivé du groupe B des streptogramines de formule générale :



dans laquelle

5 Y est un atome d'azote ou un radical $=CR_3-$,

R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $NR'R''$, R' et R'' identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), benzyle, phényle ou phényle substitué tel que défini ci-dessus pour la définition de R_1],

ou bien lorsque Y est un radical $=CR_3-$, R_1 peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, alcoxylthiométhyle, alcoxylsulfinylméthyle,

alcoxylsulfonylméthyle, amino, dialcoxylamino, ou alcoylamino,

tant un entier de 1 à 4 et R' et R'' étant définis comme ci-dessus), ou bien R_1 est un atome d'hydrogène, R_1 peut être aussi formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyl, ou $-CONR'R''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus.

ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R_1 peut être aussi un radical $-XR^\circ$ pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $-(CH_2)_nNR'R''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4, ou bien, si X représente NH, R° peut aussi représenter l'atome d'hydrogène,

10 R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle ou carbamoyle de structure $-CO-NR'R''$ dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment,

R_a est un radical méthyle ou éthyle, et

15 R_b , R_c et R_d ont les définitions ci-après :

1) R_b et R_c sont des atomes d'hydrogène et R_d est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,

2) R_b est un atome d'hydrogène, R_c est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et R_d est un radical
20 $-NMe-R'''$ pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl(3 à 6C)méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou
25 hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons) phényle phényle substitué tel que défini ci-avant pour la

4. CHIFFRE pour lequel soit R_e est $-OR_e$, R_e étant hydrogène, alcoyle (1 à 3 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit R_e est un radical alcoylamino, alcox-

méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxycarbonyle,

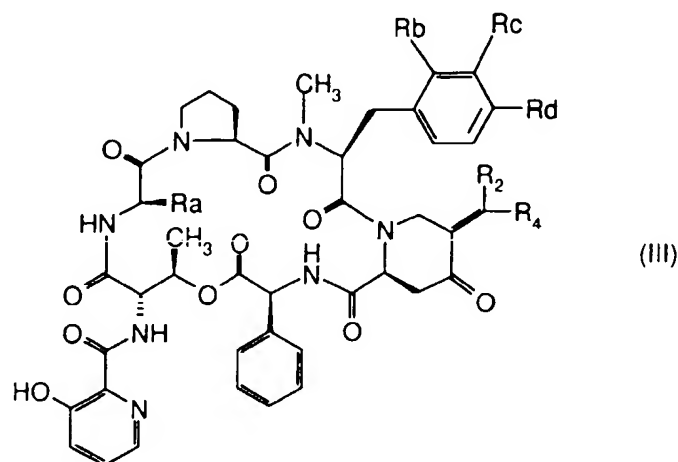
- 5 3) Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH_3 ou $\text{-N(CH}_3)_2$ et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si Rd est $\text{-N(CH}_3)_2$],
- 4) Rb et Rd sont des atomes d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thio-
10 alcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle, ,
- 15 6) Rb est un atome d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et Rd est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 20 7) Rc est un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle,

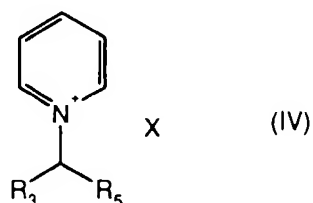
les radicaux alcoyle, alcényle ou acyle étant droits ou ramifiés et, sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle ou acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

- 25 2. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical $\text{=CR}_3\text{-}$ et R_3 est autre qu'un radical alcoyle, caractérisé en ce que l'on fait agir un énamino ester de formule générale :



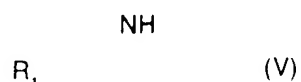
dans laquelle R₁ est défini comme précédemment et R représente le reste d'un ester facilement hydrolysable ou un radical alcoyle, sur le dérivé de méthylène-5δ pristinamycine correspondant, de formule générale :





dans laquelle R_3 est défini comme ci-dessus, R_5 est le reste d'une cétone R_1 -CO- pour lequel R_1 est défini comme ci-dessus à l'exception de représenter un radical -NR'R'', ou représente éventuellement un radical hydroxy protégé ou un radical nitrophényle ou bien R_5 représente le radical cyano pour obtenir un dérivé de streptogramine pour lequel R_1 est un radical amino, et X^- est un anion, sur le dérivé de méthylène-5 δ pristinamycine correspondant, de formule générale (III) défini dans la revendication 2, dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène et Ra, Rb, Rc, Rd et R_2 sont définis comme pour la revendication 1, puis éventuellement libère le radical hydroxy ou le cas échéant réduit le radical nitrophényle pour obtenir un dérivé pour lequel R_1 est un radical aminophényle, ou éventuellement fait agir une amine de formule générale HNR'R'' sur le dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel R_1 est halogénométhyle, pour obtenir le dérivé correspondant pour lequel R_1 est un radical -CH₂NR'R'', ou le cas échéant transforme le dérivé selon la revendication 1 pour lequel R_1 est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R_1 est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyle ou -CONR'R'' et/ou éventuellement effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1 pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.

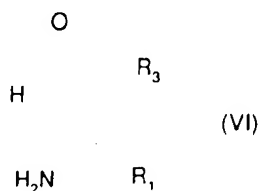
4. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un atome d'azote, caractérisé en ce que l'on fait agir un sel d'une amidine ou d'un dérivé de l'isourée ou de l'isothiourée de formule générale :



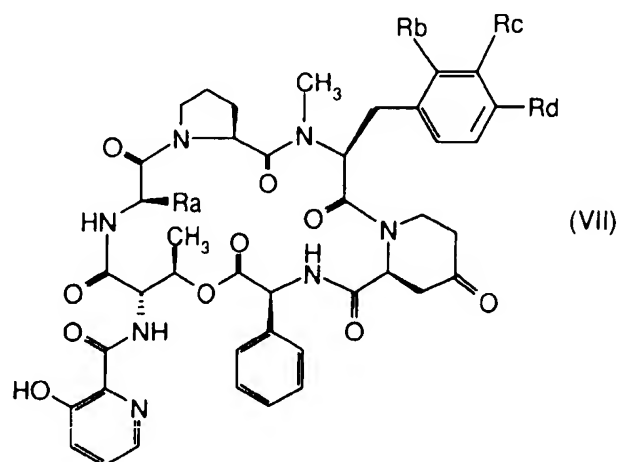
dans laquelle R_1 est défini comme pour la revendication 1 à l'exception de représenter un radical XR^o pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, ou un radical NR'R'' autre qu'amino, sur un dérivé de streptogramine de formule générale (III) tel que défini dans la revendication 2, pour lequel R_1 est halocylamino, puis pour

obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R_1 est un radical XR° pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, oxyde le dérivé correspondant pour lequel X est un atome de soufre, puis pour obtenir le dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R_1 est un radical $NR'R''$, substitue le dérivé sulfonyle obtenu par action de l'amine correspondante $HNR'R''$ et/ou éventuellement pour obtenir un dérivé pour lequel R_d est méthylamino, effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel R_d est un radical diméthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.

- 5 10 5. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical $=CR_3-$, R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, ou -
15 $(CH_2)_nNR'R''$, ou bien lorsque R_3 est un atome d'hydrogène, pour lesquels R_1 est formyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, ou $-CONR'R''$ tels que définis pour la revendication 1 et R_2 est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait agir la formyl énamine de formule générale :

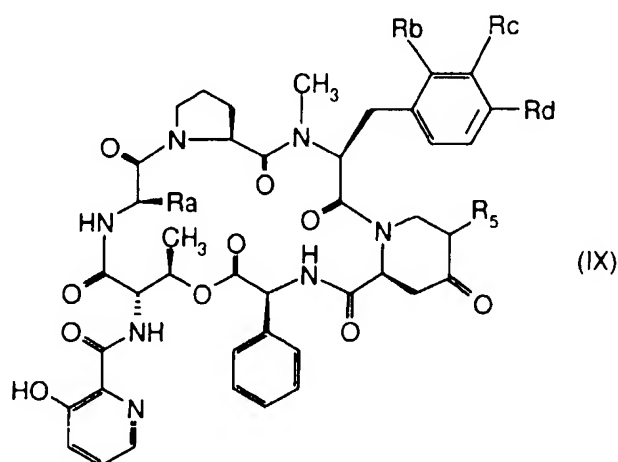


- 20 dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, ou $-(CH_2)_nNR'R''$ et R_3 est défini comme pour la revendication 1 à l'exception de représenter carboxy, sur un dérivé de streptogramine de formule générale :



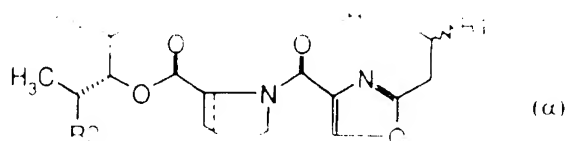
- dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme dans la revendication 1, puis le cas échéant effectuée la transformation du dérivé pour lequel R₃ est amide ou ester en un dérivé pour lequel R₃ est carboxy et/ou le cas échéant effectuée l'oxydation du dérivé pour lequel R₁ est alcoylthiométhyle en un dérivé pour lequel R₁ est alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle, ou le cas échéant effectuée la transformation du dérivé pour lequel R₁ est un radical hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est halogénométhyle, puis le cas échéant effectuée la transformation du dérivé pour lequel R₁ est halogénométhyle en un dérivé pour lequel R₁ est -CH₂NR'R'', ou le cas échéant effectuée la transformation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel R₁ est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyl ou -CONR'R'' et/ou éventuellement effectuée la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.
6. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Rd est méthylamino, caractérisé en ce que l'on effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel Rd est un radical diméthylamino, puis éventuellement transforme le dérivé de streptogramine obtenu

a) dérivé de streptogramine de formule générale



dans laquelle Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la revendication 1, ou Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la revendication 1 en 2) à 7) et R₅ représente un radical méthylényle disubstitué de structure $\begin{smallmatrix} R_4 \\ \text{C} \\ R_2 \end{smallmatrix}$ pour lequel R₂ et R₄ sont définis comme précédemment, ou bien dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la revendication 1 en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, et R₅ est un atome d'hydrogène.

8. Compositions pharmaceutiques comprenant un dérivé de streptogramine du groupe B selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, caractérisées en ce que le dérivé de la streptogramine du groupe A est choisi parmi la pristinamycine IIA, la pristinamycine IIB, la pristinamycine IIC, la pristinamycine IID, la pristinamycine IIE, la pristinamycine IIF, la pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse connus ou parmi les dérivés de formule générale :



dans laquelle R_1 est un radical $-NR'R''$ pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou $-OR'''$, R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou
5 $-NR_3R_4$, R_3 et R_4 pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison \equiv représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi
10 que leurs sels.

10. Associations d'un dérivé de la streptogramine du groupe B, selon la revendication 1, avec au moins un dérivé de la streptogramine du groupe A tel que défini dans la revendication 9.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 553276
FR 9802316

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	WO 96 04299 A (RHONE POULENC RORER SA ;BARRIERE JEAN CLAUDE (FR); PARIS JEAN MARC) 15 février 1996 * page 4, ligne 18 - page 5, ligne 1; revendications; exemples *	1,7-10
D,A	WO 96 01901 A (RHONE POULENC RORER SA ;BLANC VERONIQUE (FR); THIBAUT DENIS (FR);) 25 janvier 1996 * page 14, ligne 26 - page 15, ligne 5; revendications 1,2,29; exemples 3-42 *	1,7-10
A	WO 96 04298 A (RHONE POULENC RORER SA ;ANGER PASCAL (FR); BARRIERE JEAN CLAUDE (F) 15 février 1996 * page 12, ligne 11 - ligne 20; revendications; exemples *	1,7-10
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)		
C07K A61K		

EPIC FORM 1503 03 82 (P4)

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

- X particulièrement pertinent à lui seul
- Y particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie
- A pertinent à l'encontre d'au moins une revendication de l'arrière-plan technologique général
- P investigation non-écrite
- D document intercalaire

- T théorie ou principe à la base de l'invention
- E document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure
- M dans la demande
- U autres
- W de la même famille (document correspondant)